

UNIVERSITE de NANTES

Unité d'Enseignement et de Recherche
des Sciences Pharmaceutiques de Nantes

ANNEE : **1971-1972**

N° 12

THESE

pour l'obtention du grade de

MENTION TRÈS HONORABLE
avec félicitations du jury,
proposition d'impression aux frais
de l'Etat et avis favorable pour
l'échange avec les Universités
et les Facultés étrangères

Docteur d'Etat en Pharmacie

par

Guillaume LE BAUT

né le 5 Février 1940 à CAST (Finistère)

Pharmacien - Assistant à la Faculté

Diplôme d'Etudes Approfondies de Sciences

- . Certificat de Chimie Organique
- . Certificat de Biochimie, Microbiologie
et Physiologie végétale

Diplômé de l'I.A.E. de Nantes

Contribution à l'étude des dérivés de l'Indole

Présentée et soutenue publiquement le 7 Mars 1972
devant la Commission d'Examen

Monsieur le Professeur **PLOQUIN**, Président
Monsieur le Professeur **MOREAU**, Juge
Monsieur le Professeur **FOUCAUD**, Juge
Monsieur le Professeur **LOSSOUARN**, Juge

UNIVERSITE de NANTES

Unité d'Enseignement et de Recherche
des Sciences Pharmaceutiques de Nantes

ANNEE : **1971-1972**

N° 12

THESE

pour l'obtention du grade de

Docteur d'Etat en Pharmacie

par

Guillaume LE BAUT

né le 5 Février 1940 à CAST (Finistère)

Pharmacien - Assistant à la Faculté

Diplôme d'Etudes Approfondies de Sciences

- . Certificat de Chimie Organique
- . Certificat de Biochimie, Microbiologie
et Physiologie végétale

Diplômé de l'I.A.E. de Nantes

Contribution à l'étude des dérivés de l'Indole

Présentée et soutenue publiquement le 7 Mars 1972

devant la Commission d'Examen

Monsieur le Professeur **PLOQUIN**, Président
Monsieur le Professeur **MOREAU**, Juge
Monsieur le Professeur **FOUCAUD**, Juge
Monsieur le Professeur **LOSSOUARN**, Juge

1971-1972

THESE

Docteur en Pharmacie



Pharmacie - Association à la Faculté
Membre d'Etudes Pharmaceutiques de Sciences
Certificat de Pharmacie
Certificat de Biochimie, Microbiologie
et Physiologie végétale
Diplôme de l'U.A.C. de Montal

Contribution à l'étude des dérivés de l'indole

Présentée et soutenue publiquement le 7 Mars 1972
devant la Commission d'Examen

Monsieur le Professeur **PILOUIN**, Président
Monsieur le Professeur **MORAU**, Vice-Président
Monsieur le Professeur **BOUCAUD**, Rapporteur
Monsieur le Professeur **LOISEL**, Rapporteur

UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
DE NANTES

-!-!-!-!-!

Doyen : M. A. FOUCAUD

Assesseur : M. L. SPARFEL

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.

H. L. BOITEAU	Toxicologie et Hygiène Industrielle
A. COURTIEU	Microbiologie
A. FOUCAUD	Botanique et Cryptogamie
R. GUIHARD	Physique
E. P. LOSSOUARN	Chimie Pharmaceutique
R. MONNET	Matière Médicale et Pharmacologie
J. PLOQUIN	Pharmacie Chimique
M. ROUZET	Pharmacie Galénique
Y. STEPHAN	Pharmacodynamie et Chimie Biologique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Mme Y. DE ROECK	Pharmacie Galénique
M. L. WELIN	Pharmacodynamie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

P. ARNAUD	Physique
Y. BRUNEAU (f.f.)	Chimie Minérale
Mme J. POISBEAU (f.f.)	Zoologie et Biologie Animale
H. REVEILLERE	Cryptogamie
L. SPARFEL	Chimie Organique

Conservateur de la Bibliothèque Universitaire Mme GALKOWSKI

A mes parents

A ma femme

A ma famille

A mes amis

en témoignage de mon affection

A Monsieur le Professeur J. PLOUIN

Professeur titulaire de Pharmacie Chimique

Vous nous avez accueilli dans
votre laboratoire où nous avons
bénéficié de votre enseignement
et de vos précieux conseils.

Nous vous prions de trouver ici
le témoignage de notre profonde
reconnaissance et de notre fidèle
dévouement.

A Monsieur le Professeur R. MOREAU

Professeur de Pharmacie Chimique à l'U.E.R. des Sciences
pharmaceutiques et biologiques de Paris V.

Pharmacien Chef de l'Hôpital BEAUX-ARTS.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

En témoignage de notre reconnaissance
respectueuse, avec l'expression de
notre gratitude pour l'honneur qu'il
nous fait en participant à notre jury
de thèse.

A Monsieur le Professeur A. FOUCAUD

Professeur titulaire de Botanique et Cryptogamie.

Doyen de la Faculté de Pharmacie de Nantes.

qui nous a fait l'honneur de participer
à notre Jury de thèse et dont la bien-
veillance à notre égard ne s'est jamais
démentie.

Qu'il veuille trouver ici l'expression
de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur E. P. LOSSOUARN

Professeur titulaire de Chimie Pharmaceutique.

Pharmacien en Chef du Centre Hospitalier Régional
de Nantes.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

qui a bien voulu accepter de
juger notre travail ; avec l'expression
de notre reconnaissance la plus défé-
rente.

A Messieurs les Professeurs

de l'Unité d'Enseignement et de Recherche
des Sciences Pharmaceutiques

Avec l'expression de notre
profonde gratitude.

A Messieurs les Maître-Assistants et Assistants

pour leur collaboration
amicale.

A la mémoire de Monsieur J. SCHMITT

qui nous inspira le sujet de notre
thèse et auprès de qui nous avons
toujours trouvé encouragements et
conseils.

En témoignage de reconnaissance pour
la bienveillante sollicitude et la
confiance qu'il nous a toujours té-
moignées.

A Monsieur M. SUQUET

A Monsieur H. DEMARNE

Qu'ils veuillent bien accepter mes
remerciements pour leur aide efficace
et leurs conseils avertis dans l'éla-
boration de ce travail.

Nous remercions le Docteur M. BRUNEAU qui a eu l'amabilité de
nous communiquer les résultats des essais pharmacologiques.

Nous sommes heureux de reconnaître ici que nous avons pu mener à bien ce travail en tant que boursier du Laboratoire LAVRIL et grâce à la collaboration matérielle et scientifique des Etablissements CLIN-BYLA.

A Monsieur Claude LAFILLE, en témoignage de reconnaissance pour sa sollicitude à notre égard.

A Madame PLOQUIN

en témoignage d'affection.

A tous mes camarades

du Laboratoire de Pharmacie Chimique

en témoignage d'amitié et de remerciement
pour leur généreuse collaboration.

A Mesdames DEGREZ, GUILLOTIN et SAUVAGET

A Mademoiselle HUBIN

A Monsieur CLAIRC

en remerciement de leur aide précieuse.

Par délibération du Conseil en date du 7 Mars 1962, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES DERIVES DE L'INDOLE

P L A N

	page
INTRODUCTION.....	1
ETUDE CHIMIQUE	4
RESUME DES SYNTHESSES.....	5
<u>PREMIERE PARTIE</u>	
SYNTHESE DE L' (OXO-2 PROPYL)-3 INDOLE.....	15
<u>DEUXIEME PARTIE</u>	
ETUDE DE LA SUBSTITUTION DE L'AZOTE DE L' (OXO-2 PROPYL)-3 INDOLE.....	32
<u>Chapitre I</u>	
Cétalisation de l' (oxo-2 propyl)-3 indole.....	33
<u>Chapitre II</u>	
Substitution de l'azote indolique.....	36
I - Dérivé méthylé.....	40
II - Dérivés benzylés.....	41
III - Dérivés phénylés.....	43
IV - Cétals à chaîne dialcoylaminoalcoyle.....	54
V - Cyanoéthylation.....	57
<u>TROISIEME PARTIE</u>	
ETUDE DES DERIVES DE L' (OXO-2 PROPYL)-3 INDOLE SUBSTITUES SUR L'AZOTE.....	108

<u>Chapitre I</u>	
Oximes.....	100
<u>Chapitre II</u>	
Alcools secondaires et tertiaires.....	117
<u>Chapitre III</u>	
Amines.....	141
Amines primaires.....	146
Amines secondaires.....	140
Amines tertiaires.....	151
 <u>QUATRIEME PARTIE</u>	
ETUDE DES DERIVES DE L'(HYDROXYIMINO-2 PROPYL)-3 INDOLE SUBSTITUES SUR L'AZOTE.....	106
<u>Chapitre I</u>	
Dialcoylaminoalcoyloxyimines.....	107
<u>Chapitre II</u>	
Oxyiminoesters.....	207
 <u>CINQUIEME PARTIE</u>	
DERIVES DE L'(OXO-2 PROPYL)-3 INDOLE SUBSTITUES SUR L'AZOTE ET LE CARBONE 1	211
<u>Chapitre I</u>	
Substitution du carbone méthylénique.....	212
<u>Chapitre II</u>	
Oximation des cétones.....	226
<u>Chapitre III</u>	
Substitution des oximes.....	232

<u>Chapitre IV</u>	
Obtention d'alcools.....	237

<u>Chapitre V</u>	
Obtention d'amines.....	242

ETUDE SPECTROPHOTOMETRIQUE	246
---	-----

<u>PREMIERE PARTIE</u>	
ETUDE DES SPECTRES ULTRA-VIOLET.....	247

<u>DEUXIEME PARTIE</u>	
ETUDE DES SPECTRES INFRA-ROUGE.....	265

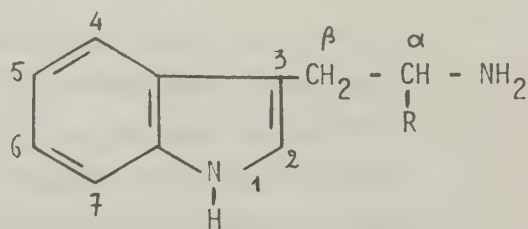
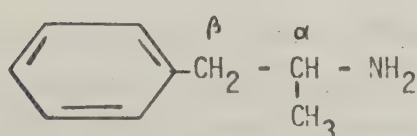
ETUDE PHARMACOLOGIQUE	290
------------------------------------	-----

I - PROTOCOLES OPERATOIRES.....	296
II - EXPOSE DES RESULTATS.....	299
III - CONCLUSION.....	314

CONCLUSIONS	315
-------------------	-----

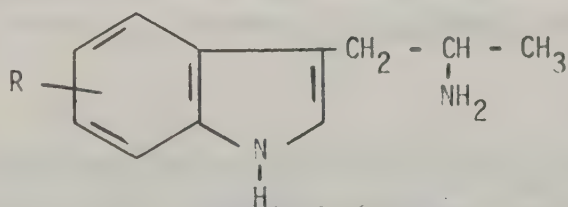
INTRODUCTION

Le remplacement du noyau phényle par un hétérocycle, tel que l'indole dans l'amphétamine, a conduit au développement d'une série d' α -alcoyle tryptamines ou (alcoyl-2 amino-2 éthyl)-3 indoles (1, 2).



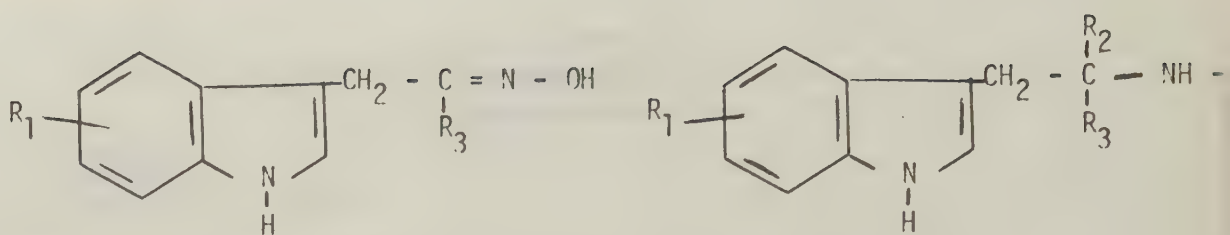
R = alcoyle

Ainsi en 1965, MORRIS, TIVEY et GOODBURN (3) ont synthétisé l'(amino-2 propyl)-3 indole et ses dérivés méthylés sur le cycle benzénique.



R = H, CH₃

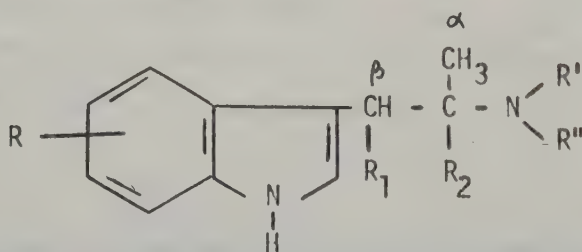
La même année, un brevet anglais (4) décrit des dérivés de l'(oxo-2 propyl)-3 indole : oximes et hydroxyamines.



$R_1, R_2, R_3 = H, \text{ alcoyle}$

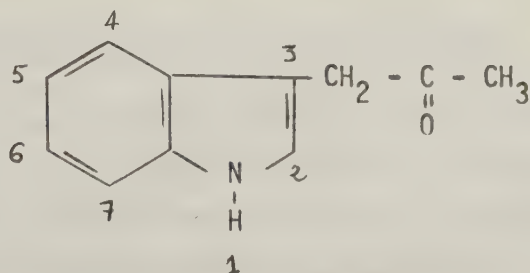
A la suite des recherches pharmacologiques faites sur la 5-hydroxytryptamine (sérotonine) et l' α -méthyltryptamine, de nombreux travaux de synthèse de dérivés indoliques possédant la structure tryptaminique ont été réalisés. Certains composés se révélèrent inhibiteurs de la monoamine oxydase et antidépresseurs.

Ceci incita notamment HEATH-BROWN et PHILPOTT (8) à poursuivre l'étude chimique d'indolylalcoylamines diversement substituées en α et β et sur le cycle indolique. LESSIN, LONG et PARKES mirent en évidence les propriétés stimulantes centrales de l' α -méthyl, de l' α - α -diméthyl et de l' α -N-diméthyltryptamines ainsi que leur action sur la fixation de la sérotonine par les plaquettes sanguines (7).



$R = H, \text{ halogène}, OCH_3 ; R_1, R_2, R', R'' = H, \text{ alcoyle}$

L'ensemble de ces travaux nous ont persuadés de l'intérêt d'une étude chimique destinée à mettre en évidence la réactivité propre de l'(oxo-2 propyl)-3 indole* : matériau de base commun aux synthèses précédemment décrites.



Ceci nous a conduits dans un premier temps à synthétiser cette cétone, puis à étudier :

- la substitution sur l'azote indolique
- la substitution sur le carbone méthylénique de la chaîne $\text{CH}_2 - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_3$

enfin à préparer les dérivés des cétones diversement substituées sur l'azote et le carbone 1, notamment les oximes, les alcools et diverses amines.

L'étude spectroscopique ultra-violette, infra-rouge et de résonance magnétique nucléaire des produits synthétisés nous a permis de confirmer leur structure.

Ce travail a été complété par une étude pharmacologique portant notamment sur les activités analgésiques et sédatives potentielles.

* Suivant la nomenclature officielle, la dénomination exacte de cette cétone serait : (indolyl-3)-1 propanone-2. Cependant, comme l'activité pharmacologique de ces dérivés repose sur la présence du noyau indole, nous avons préféré suivre la nomenclature adoptée par les Chemical Abstracts.

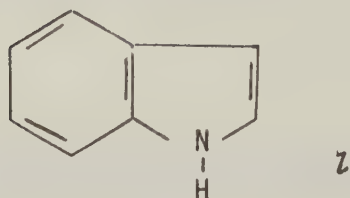
ETUDE CHIMIQUE

RESUME DES SYNTHESSES

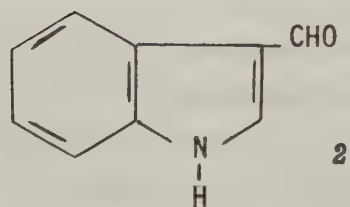
I - SYNTHESE DE L'(OXO-2 PROPYL)-3 INDOLE

Nous décrivons dans la première partie la synthèse de l'(oxo-2 propyl)-3 indole plus communément appelé acétonyl-3 indole. Cette cétone devant servir de matériau de base pour l'ensemble de notre travail, nous avons préféré choisir une voie d'accès facile à mettre en oeuvre et permettant d'obtenir des rendements quantitatifs. Ainsi partant de l'indole, 1, nous préparons le formyl-3 indole, 2 ; ce dernier condensé sur le nitro-éthane fournit le (nitro-2 propène-yl)-3 indole, 3. Par réduction et hydrolyse, on aboutit à la cétone, 4.

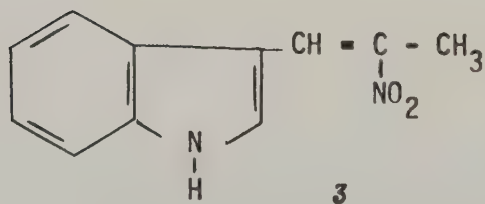
I - OBTENTION DE L'(OXO-2 PROPYL)-3 INDOLE



D.M.F., POCl_3

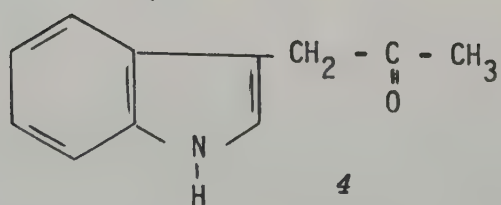


$\text{O}_2\text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$



1) H_2

2) H^+

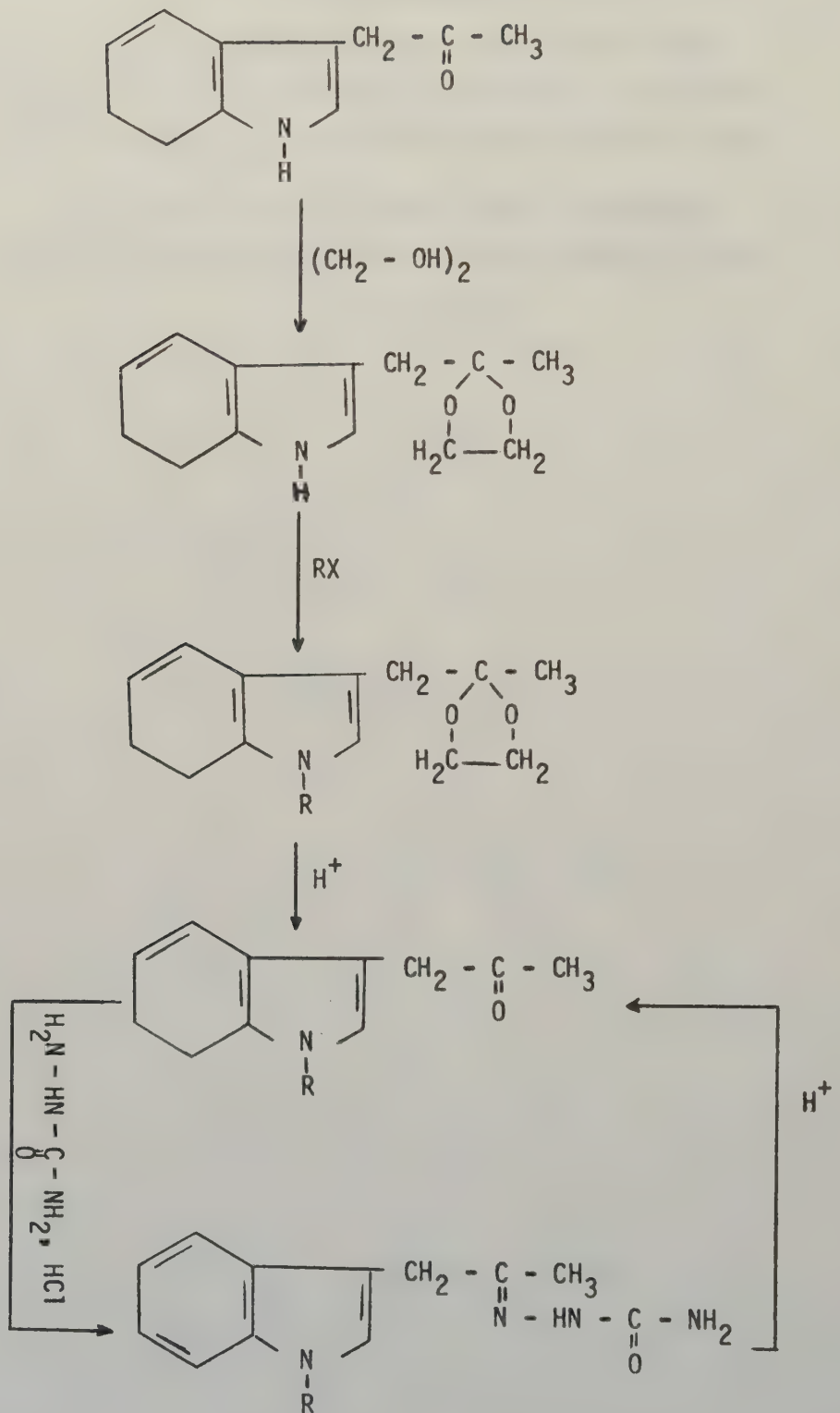


II - SUBSTITUTION DE L'AZOTE

Après blocage de la fonction cétonique par l' α -glycol, l'azote indolique est substitué par divers radicaux : méthyle, benzyle, phényle ou des chaînes dialcoylaminoalcoyles ou aminoalcoyles.

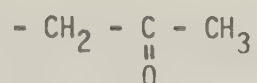
L'hydrolyse acide permet de revenir à la cétone qui peut être purifiée et caractérisée par formation de semicarbazone.

II - SUBSTITUTION DE L'AZOTE



III - DERIVES DE L'(OXO-2 PROPYL)-3 INDOLE SUBSTITUES SUR L'AZOTE

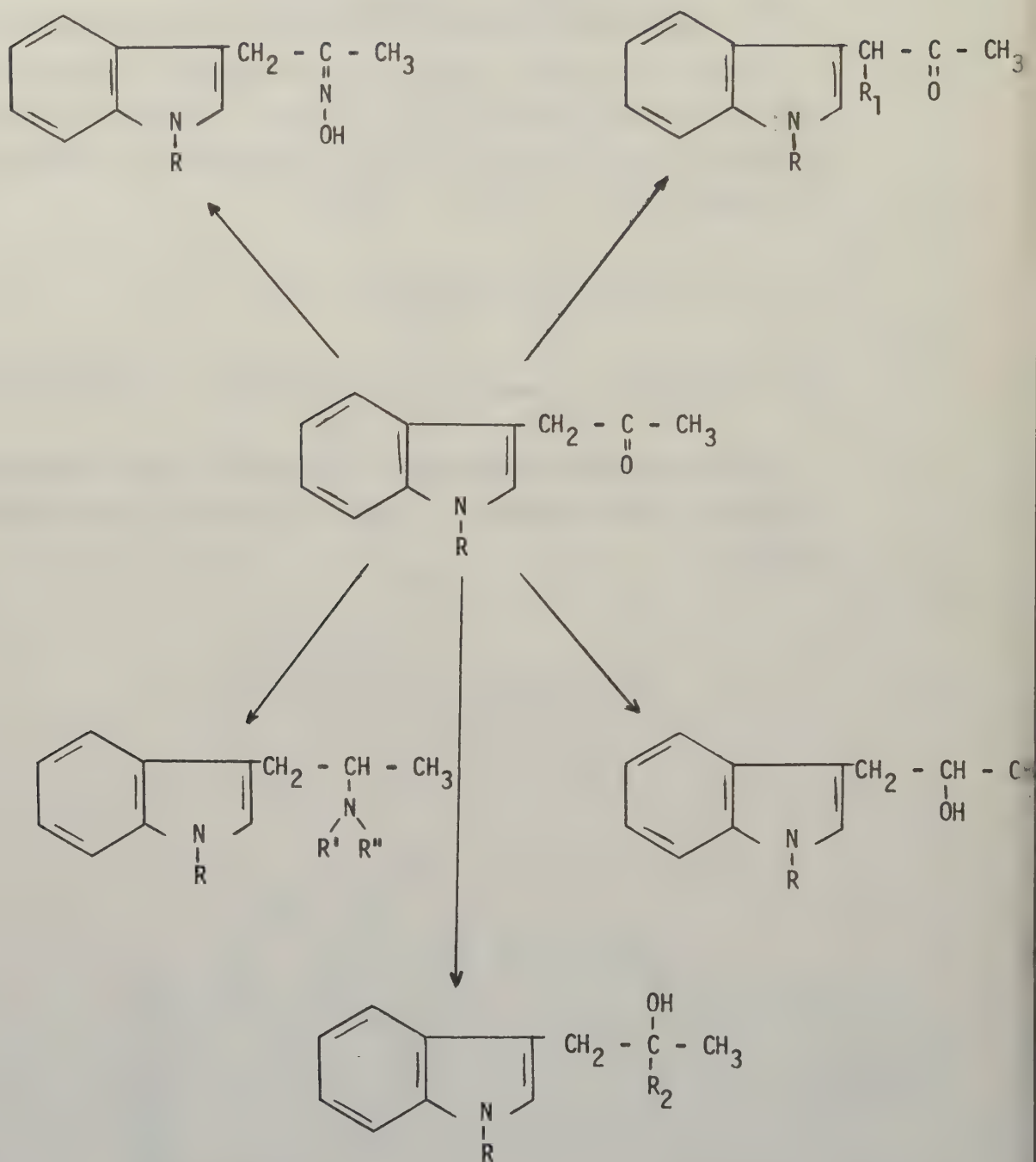
A partir des cétones diversement substituées à l'azote, nous préparons des oximes, des alcools secondaires et tertiaires, des amines primaires, secondaires et tertiaires. Enfin grâce à la mobilité de l'hydrogène méthylénique de la chaîne :



nous substituons le carbone 1 par des chaînes dialcoylamino-alcoyles

La conjugaison du groupement $-\text{CH}_2$ avec le noyau indolique permet d'alcoyler spécifiquement le carbone 1 sans qu'il y ait réaction sur le CH_3 .

III - DERIVES DE L'(OXO-2 PROPYL)-3 INDOLE SUBSTITUES SUR L'AZOTE



R_1, R_2 = dialcoylaminoalcoyle

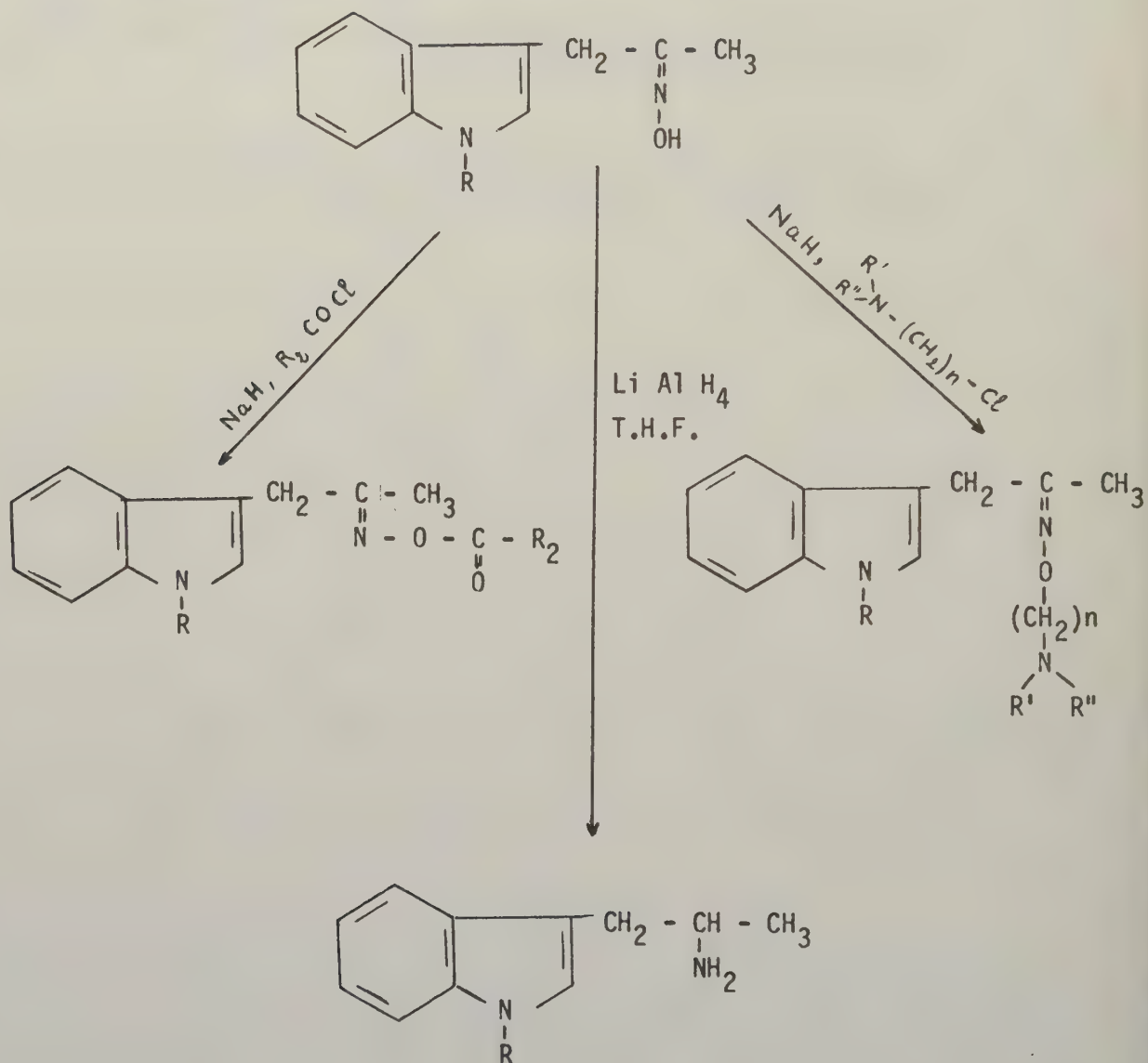
R', R'' = H, alcoyle.

IV - DERIVES DE L'(HYDROXY-IMINO-2 PROPYL)-3 INDOLE

A partir des oximes précédemment synthétisées, nous préparons quelques éthers et esters d'oximes.

Les oximes nous ont également permis d'accéder aux amines primaires que nous étudions dans la troisième partie.

IV - DERIVES DE L'[(HYDROXY-IMINO)-2 PROPYL]-3 INDOLE SUBSTITUES
SUR L'AZOTE



R = alcoyle, benzyle, phényle, dialcoylaminoalcoyle

R₂ = alcoyle

R', R'' = alcoyle.

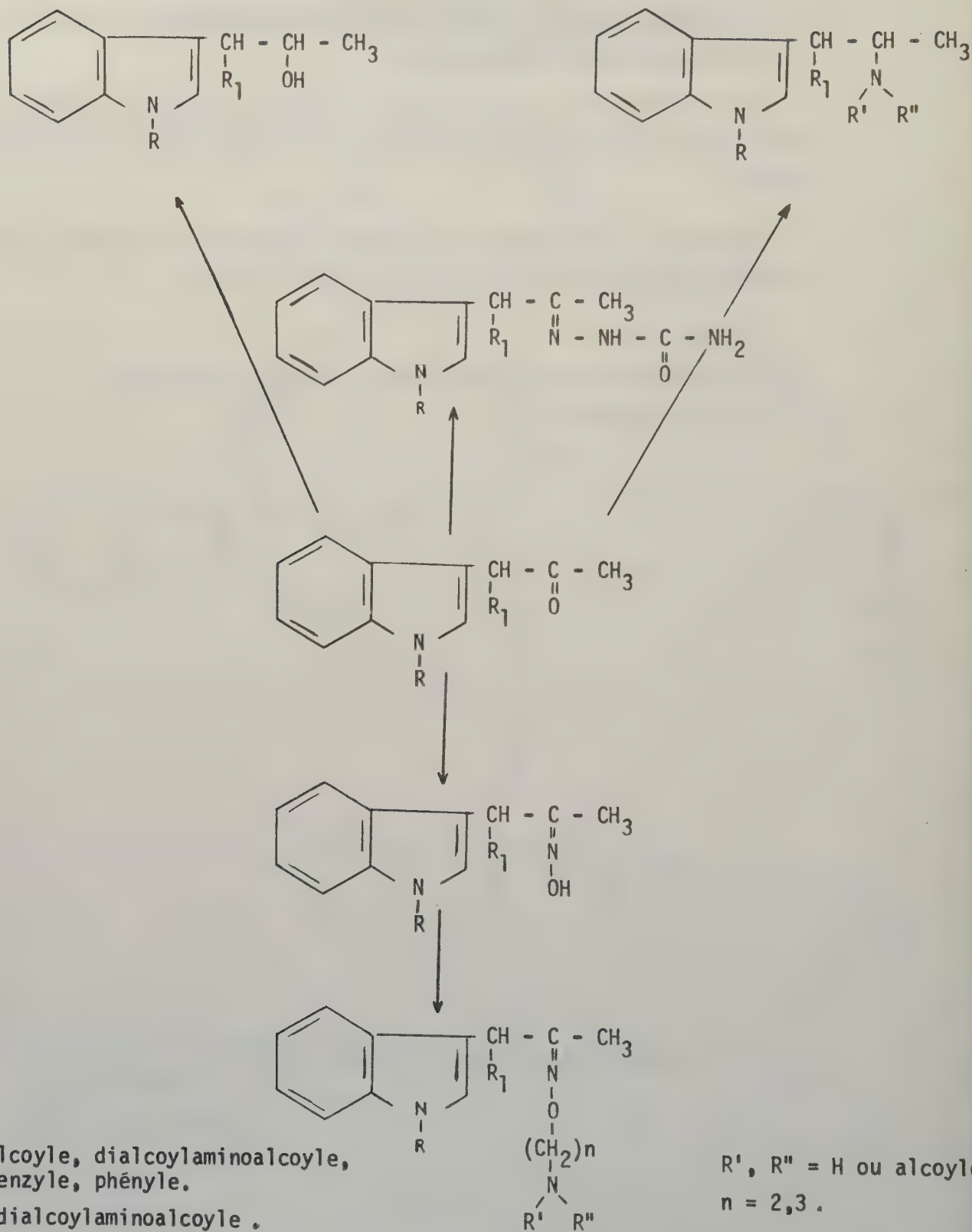
V - DERIVES DE L'(OXO-2 PROPYL)-3 INDOLE SUBSTITUES SUR L'AZOTE ET
LE CARBONE 1 DE LA CHAINE

Nous étudions dans cette dernière partie la synthèse des (dialcoylamino-alcoyl-1 oxo-2 propyl)-3 indoles (déjà abordée dans la troisième partie).

Les cétones substituées sont réduites en alcools secondaires. Nous préparons également quelques dérivés de ces cétones :

- les oximes
- les dialcoylamino-alcoyloxyimines dérivées des oximes
- et les amines.

V - DERIVES DE L'(OXO-2 PROPYL)-3 INDOLE SUBSTITUES SUR L'AZOTE ET LE
CARBONE 1 DE LA CHAINE



P R E M I E R E P A R T I E

SYNTHÈSE DE L' (OXO-2 PROPYL)-3 INDOLE

PREMIERE PARTIE

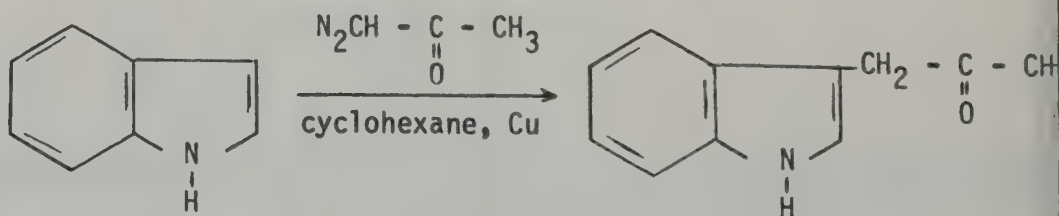
PREPARATION DE L'(OXO-2 PROPYL)-3 INDOLE

A - PARTIE THEORIQUE

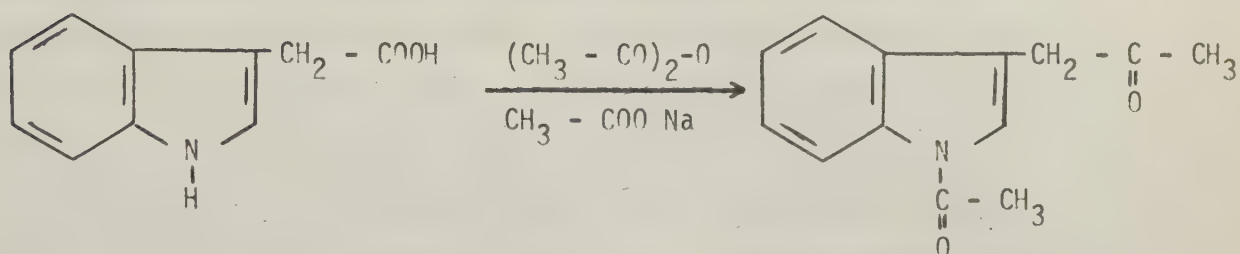
Diverses méthodes ont été utilisées pour l'obtention de l'(oxo-2 propyl)-3 indole.

- La décomposition des diazoalcanes en présence d'indole permet d'introduire en position 3 un groupement alcoyle. Cette réaction découverte par PICCINNI (9) fut confirmée en 1935 par JACKSON et MANSKE (10). Elle implique probablement une attaque électrophile sur le carbone 3 par un ion carbène ou carbonium résultant de la décomposition thermique du dérivé diazo. NOVAK et coll. (11) ont ainsi préparé en 1956 l'(oxo-2 propyl)-3 indole par condensation de la diazoacétone sur l'indole au reflux du cyclohexane en présence de cuivre. Il semble bien que la présence de cuivre n'affecte pas le cours de la réaction bien que des catalyseurs à base de cuivre soient habituellement utilisés dans ce type de réactions (12).

Si cette voie d'accès semble rapide, il reste que la séparation est délicate ; de plus le rendement est assez médiocre (30 %).

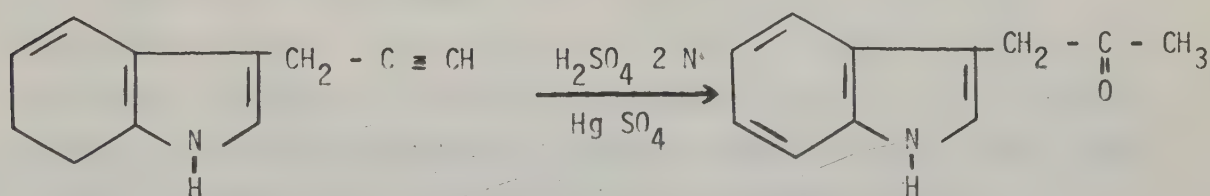


- dès 1952, BROWN, HENBEST et JONES (5) avaient préparé cette cétone en partant de l'acide (indolyl-3) acétique avec un rendement de 45 %.



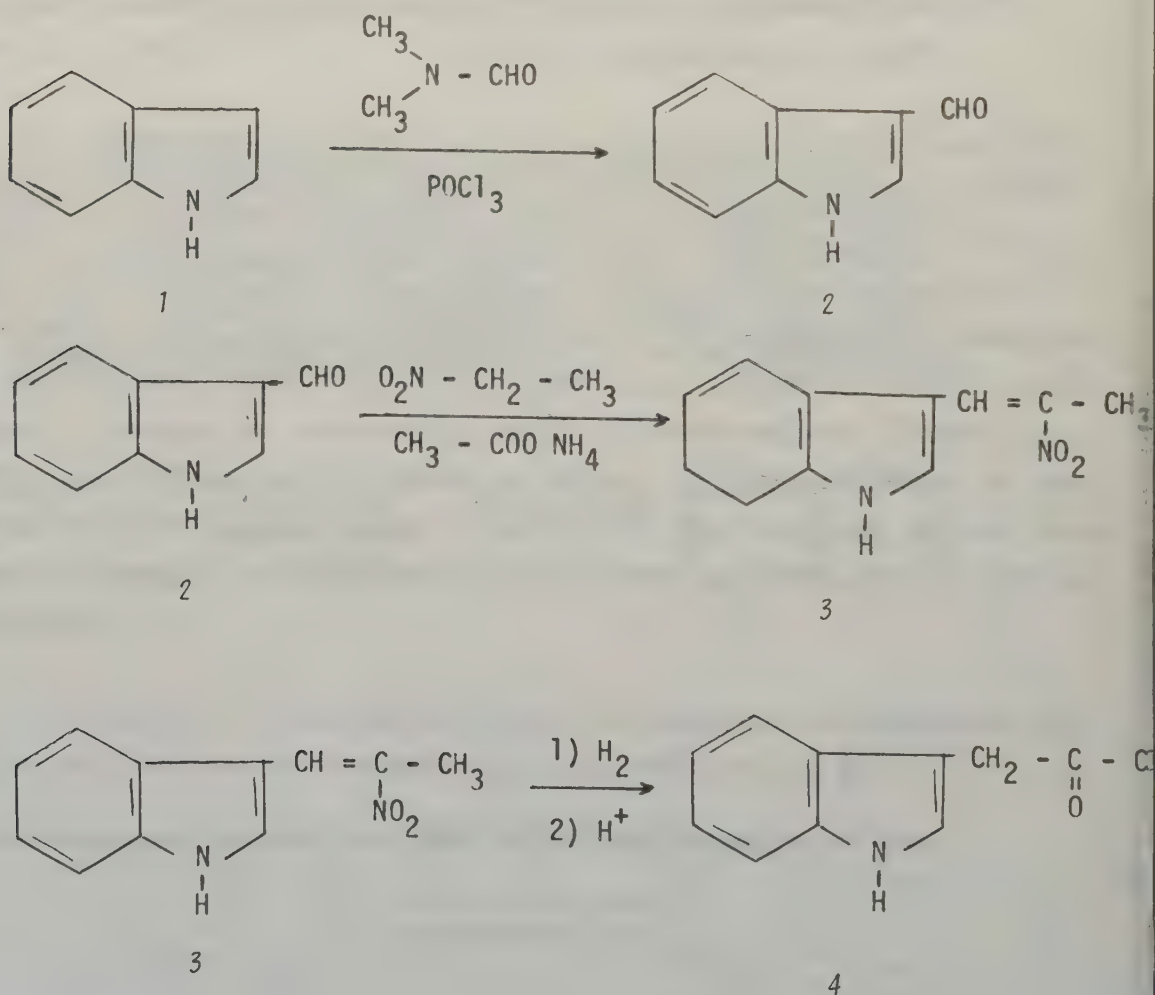
Par action de l'anhydride acétique et de l'acétate de sodium anhydre sur l'acide, on aboutit à la cétone N-acylée. Celle-ci est ensuite soumise à une hydrolyse alcaline.

- Les mêmes auteurs avaient tenté d'obtenir l'(oxo-2 propyl)-3 indole par hydratation de la triple liaison du (propyn-2-yl)-3 indole. Ils ne réussirent pas à synthétiser le dérivé propargylique. En 1962, WILLIAMSON (6) reprit cette réaction. En opérant dans l'anisole, il isola l'alcyne avec un rendement de 40 %. L'hydratation en milieu acide conduit à la cétone.

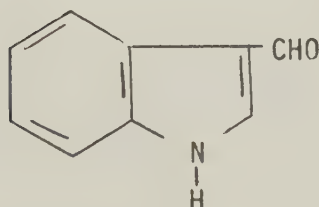


Mais le rendement pour cette dernière réaction ne dépasse pas 45 % (8).

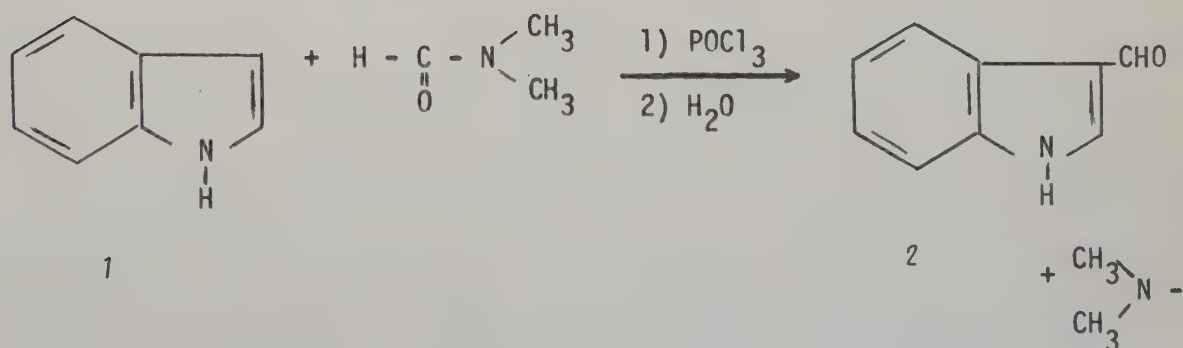
Cependant il nous est apparu plus intéressant en vue d'une opération sur une plus grande échelle, d'accéder à ce produit par trois étapes devenues classiques pour l'obtention de dérivés aromatiques ou hétérocycliques à chaîne acétonyle. Après formylation de l'indole par réaction de VILSMEIER et condensation du nitro-éthane sur le formyl-3 indole, nous avons réduit la nitro-oléfine en oxime. Celle-ci hydrolysée en milieu acide fournit l'(oxo-2 propyl)-3 indole. Les trois dérivés ont déjà été préparés mais il nous a été possible d'améliorer le rendement final en cétone par modification du mode opératoire.



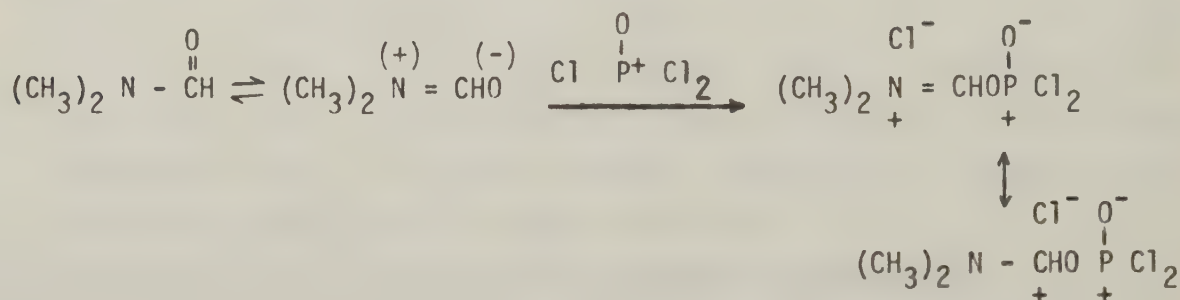
I - FORMYL-3 INDOLE



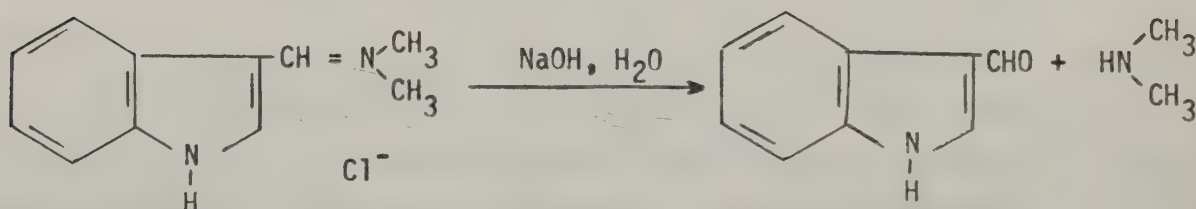
De nombreuses méthodes ont été utilisées pour l'obtention du formyl-3 indole. ELLINGER (13) puis BOYD et ROBSON (14) employèrent la méthode de REIMER et TIEMAN. Il se forme un mélange de formyl-3 indole et de chloro-3 quinoléine. La formylation du sel potassique de l'indole par le monoxyde de carbone nécessite de travailler sous forte pression et à haute température (15). On peut y accéder également par la réaction de GRIGNARD (16), par une modification de la réaction de SOMMELET sur la gramine (17) et sur l'indole lui-même (18). Cependant, on préfère actuellement opérer selon la méthode préconisée par SMITH dès 1954 (19). Il s'agit d'une réaction de VILSMEIER (20) employant le complexe D.M.F. - POCl_3 . JAMES et SNYDER (21) ont mis au point un mode opératoire en 1959. Cette méthode d'acylation est nettement supérieure aux autres méthodes car elle est extrêmement simple et d'une exécution facile, de plus le rendement est presque quantitatif. Nous avons ainsi obtenu un produit de grande pureté avec un rendement de 85 %.



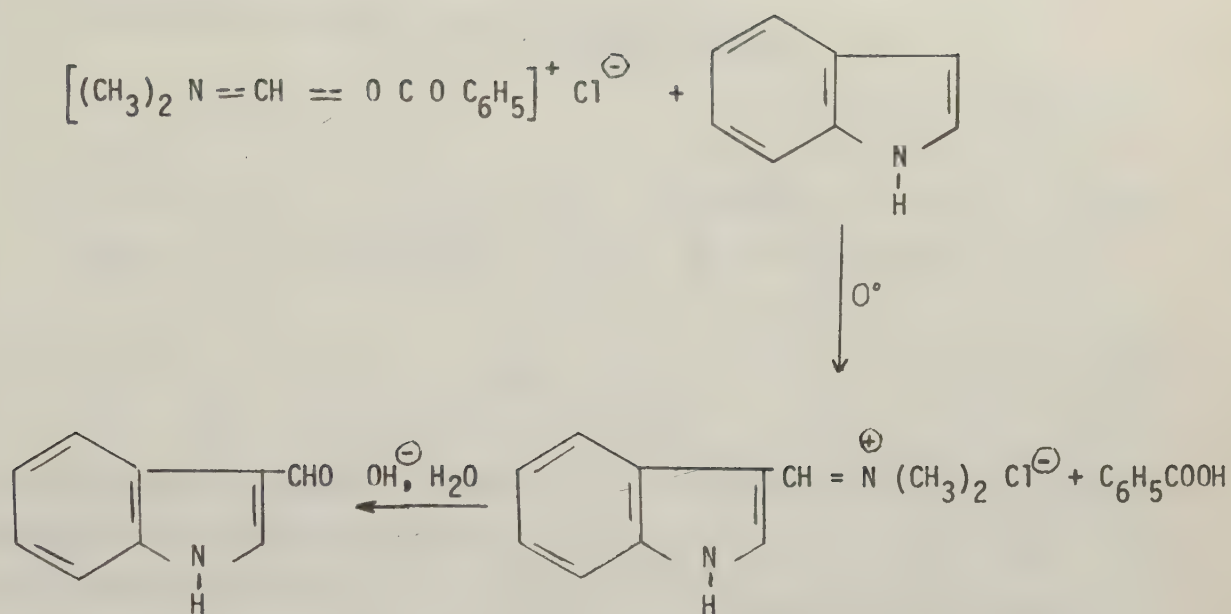
Lors de l'addition de l'oxychlorure de phosphore sur le diméthylformamide, il se forme un complexe équimoléculaire qui commence à se dissocier vers 100° sous 10 mm de Hg et qui peut être représenté comme un hybride :



Le sel d'iminium qui se forme après addition d'indole est décomposé par alcalinisation.

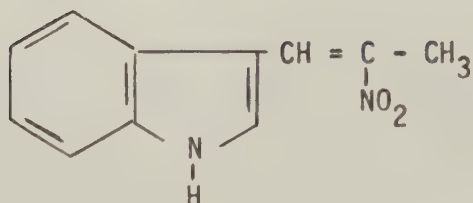


D. E. HORNING, J. M. MUCHOWSKI (22) ont décrit récemment une méthode utilisant le complexe formé par un halogénure d'acide organique et le D.M.F.



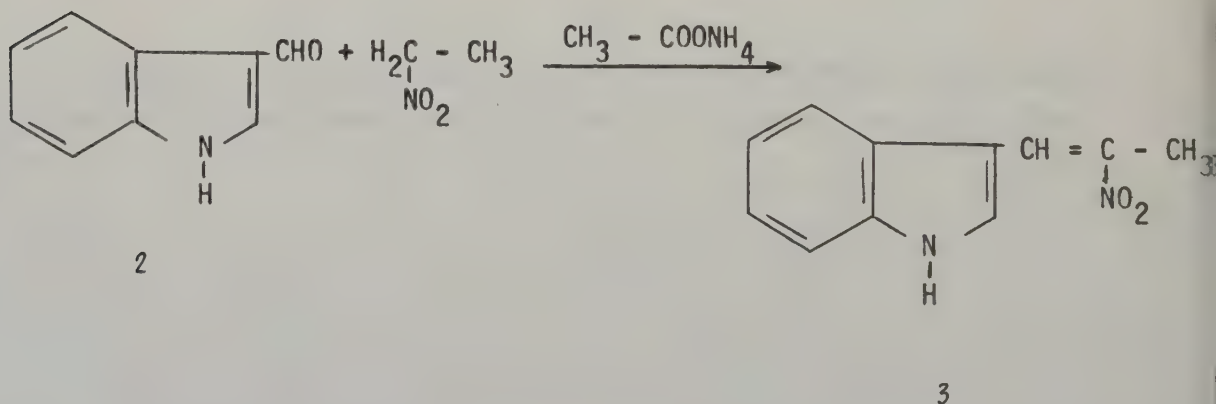
Le rendement est de 85 à 90 % avec le bromure d'acétyle ou le chlorure de benzoyle mais il tombe à 48 % avec le chlorure d'acétyle.

II - (NITRO-2 PROPENYL)-3 INDOLE



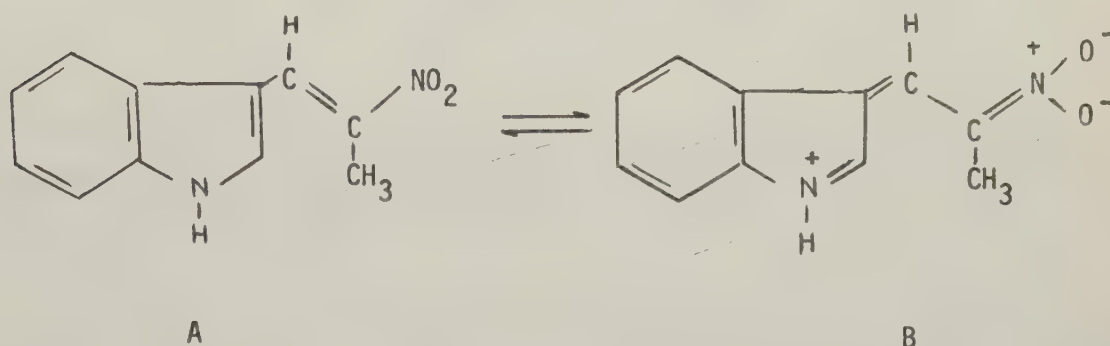
La réaction de HENRI (23) appliquée au formyl-3 indole conduit à un nitro-alcool. Mais à moins de prendre des précautions spéciales, on ne peut isoler le dérivé d'addition qui se déshydrate pour fournir la nitro-oléfine. La conjugaison de la double liaison avec le noyau hétérocyclique explique l'instabilité du nitro-alcool.

Nous avons préparé le (nitro-2 propényl)-3 indole par condensation du nitro-éthane sur le formyl-3 indole selon la technique indiquée par E. H. P. YOUNG (24). L'acétate d'ammonium, souvent employé dans ce type de réaction, favorise l'addition sans avoir les inconvénients des catalyseurs trop alcalins.



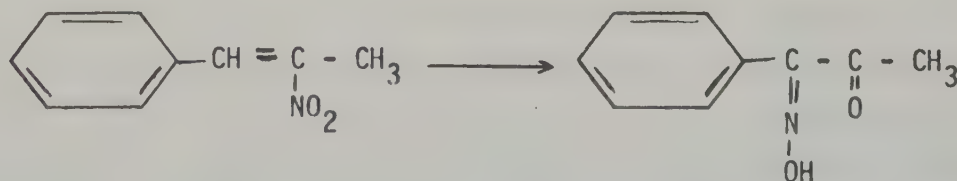
Après 30 minutes de chauffage à 90-95°, on sépare du milieu la nitro-oléfine avec un rendement de 87 %.

La structure des (nitro-2 vinyl)-3 indoles et de leurs homologues supérieurs a été étudiée notamment par HEINZELMAN et coll. (25). Il leur assigne une structure de sels internes de nitronium que l'on peut représenter dans le cas de 3 par l'équilibre suivant :

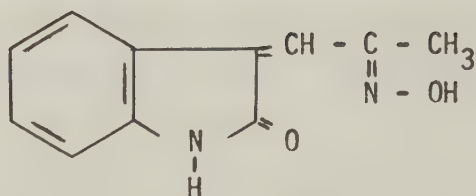


B est une structure de résonance qui représente plus clairement le glissement des électrons de l'hétérocycle riche en électrons vers la partie nitro-vinyle.

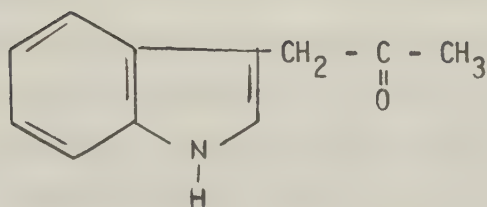
Il est intéressant de noter que la photolyse de ce produit ne se fait pas selon le schéma classique des composés nitrés α - β -insaturés (26). Le méthyl-2 nitro-2 styrène par exemple donne par irradiation dans l'acétone le phényl-1 hydroxyimino-1 oxo-2 propane :



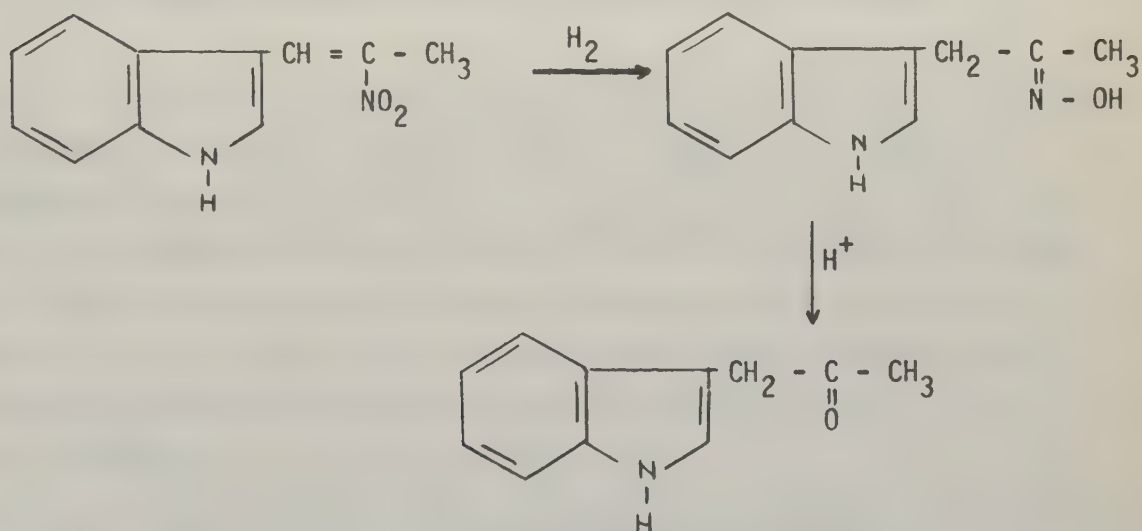
Par contre, il se forme dans le cas présent un dérivé de l'indoline-2 :



III - (OXO-2 PROPYL)-3 INDOLE



La réduction chimique du (nitro-2 propényl)-3 indole suivie d'une hydrolyse acide conduit à la cétone correspondante :



L'oxime n'est pas isolée, elle subit en effet une hydrolyse immédiate dans le milieu de réduction. Divers agents hydrogénants peuvent être employés dans ce type de réaction. L'amalgame de sodium (27) n'est plus guère employé actuellement, on préfère utiliser le fer soit en milieu chlorhydrique (28), soit en milieu acétique (3). HEATH-BROWN et PHILPOTT (8) obtiennent un rendement de 38 à 58 % (sur 1,5 mole de produit) en opé-

rant dans le dioxanne aqueux, par le fer et l'acide chlorhydrique. Les essais que nous avons effectués avec les quantités et dans les conditions de cette publication ou en augmentant la quantité de dioxanne, n'ont donné qu'un très mauvais rendement. L'emploi du tétrahydrofuranne ne semble pas plus satisfaisant. Par contre, le rendement s'élève à 64 % si on utilise l'acétone aqueux. MORRIS, TIVEY et GOODBURN (3) opérant dans un soxhlet en milieu hydroalcoolique, ont utilisé le fer et l'acide acétique, mais réalisée dans ces conditions, la réaction dure 48 heures. L'emploi de l'acide acétique (au lieu de l'acide chlorhydrique) facilite le contrôle de la réaction qui est exothermique. Nous l'avons utilisé en milieu hydroacétonique (1-2). Ce mode opératoire permet de préparer sur une grande échelle l'(oxo-2 propyl)-3 indole avec un rendement moyen de 80 %.

Les constantes physiques ainsi que les résultats de l'analyse élémentaire des trois dérivés précédemment décrits, de même que ceux de l'indole ayant servi à leur préparation, ont été rassemblés dans le tableau I placé après la partie expérimentale.

B - PARTIE EXPERIMENTALE

- Formyl-3 Indole, 2

Dans un tricol de 3 litres, muni d'une agitation mécanique efficace, d'un thermomètre plongeant, et placé dans un bain de glace et de sel, introduire 576 cm^3 (558 g - 7,48 moles) de D.M.F. sec. Refroidir entre -8 et -10° et ajouter en 30 minutes 176 cm^3 (288 g - 1,88 mole) de POCl_3 .

L'opération terminée, ajouter en une heure la solution de 200 g (1,71 mole) d'indole dans 200 cm^3 de D.M.F. sec, sans que la température ne s'élève au-dessus de 10° .

L'addition achevée, porter la solution à 35° et laisser une heure environ à cette température. La solution devient une pâte jaune, épaisse qui bloque l'agitation. Ajouter 600 g de glace pilée, l'agitation devenant possible progressivement. Il se forme une solution rouge. L'introduire dans 400 g de glace et 1200 cm^3 d'eau (rinçages du ballon compris) contenus dans un récipient en inox. Ajouter par une ampoule la solution de 750 g (18,8 moles) de soude dans 2 litres d'eau en opérant lentement au début de l'introduction, puis plus rapidement avec une bonne agitation.

Lorsque la solution de soude a été introduite, chauffer à l'ébulli-

- (nitro-2 propényl)-3 indole, 3

Chauffer dans un bain à 90-95°, le mélange formé par 30 g de formyl-3 indole (0,2 mole), 60 cm³ de nitro-éthane, 6 g d'acétate d'ammonium, tout en agitant mécaniquement. Le formyl-3 indole se dissout lentement en donnant une solution rouge. De la solution se sépare, au bout de 5 minutes environ, un précipité cristallisé. Après 30 minutes à 90-95°, refroidir, diluer avec de l'eau pour dissoudre l'acétate d'ammonium, essorer, laver les cristaux avec de l'eau puis avec un peu d'éther isopropylique. Recrystalliser dans l'acétone (environ 150 ml). Par refroidissement, on recueille 28,5 g ; $F_K = 196^\circ$. Après concentration de l'acétone-mère, on recueille un deuxième jet de cristaux (6,7 g) de même point de fusion, soit au total 35,2 g. Rendement : 87 %.

- (oxo-2 propyl)-3 indole, 4

Dans un tricol de 6 litres, muni d'une agitation mécanique, d'une ampoule à robinet de 1 litre et d'un réfrigérant, introduire 161,2 g (0,8 mole) de (nitro-2 propényl)-3 indole dissous dans deux litres d'acétone. Ajouter 224 g de limaille de fer, 8 g de chlorure ferrique et 1 litre d'eau. Il se produit un trouble qui disparaît par agitation. Par l'ampoule, verser en 8 minutes 600 ml d'acide acétique glacial. L'addition s'accompagne d'un échauffement. Lorsque la réaction spontanée faiblit, chauffer à reflux pendant 4 heures. Après arrêt du chauffage, filtrer à chaud, laver le précipité à l'acétone. Evaporer sous-vide au bain-marie. Ajouter sur la phase aqueuse 200 ml d'acide chlorhydrique concentré. Extraire à l'acétate d'éthyle (3 fois), laver à l'eau (3 fois). Sécher sur Na₂SO₄. Après filtration, évaporer le solvant et dissoudre le produit dans le méthanol (200 ml après concentration). Après précipitation, on recueille 96,3 g. On concentre le filtrat et distille le résidu en cornue : 175-180/0,1 mm. On obtient finalement 110,6 g. Rendement : 80 %. $F_K : 117^\circ$ [litt (3) : 110-113° ; (8) : 117-118°]

Indications générales concernant les tableaux :

- Les points d'ébullition indiqués correspondent à la zone de température du bain d'huile pendant la distillation des produits en cornue. Les huiles ont été en général redistillées lentement sous vide de 0,1 à 0,05 mm de mercure. Dans le cas de corps cristallisables, seule a été portée l'indication du point de fusion obtenu sur un banc de KOFLER ou en tube capillaire (appareil TOTTOLI-BUCHI). Les points de fusion ne sont pas corrigés.

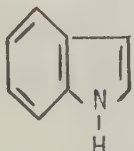
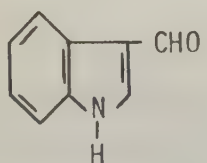
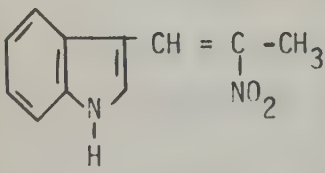
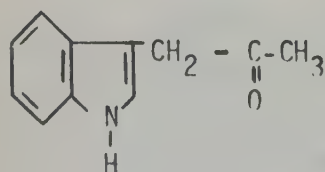
- Le solvant de cristallisation a été indiqué à l'aide d'une lettre (placée près du P.F.) dont on trouvera la correspondance dans la liste située après le tableau I.

- Les rendements correspondent soit aux produits cristallisés, soit aux huiles redistillées. Dans le cas de sels, le rendement a été calculé à partir de la base.

- Les microanalyses ont été effectuées en partie par le service d'analyse des Laboratoires CLIN-BYLA et en partie dans notre laboratoire (appareil automatique de microanalyse F et M - modèle 185). Elles correspondent en général aux normes exigées en ce domaine.

TABLEAU 1

PREPARATION DE L'(OXO-2 PROPYL)-3 INDOLE

N°	Formule développée	Formule brute	P.M.	Rdt %	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
							Calculé	Trouvé
1		C_8H_7N	117,54		52 (a)	C H N	82,02 6,02 11,96	81,92 6,09 11,91
2		C_9H_7NO	145,15	35	198 (h)	C H N O	74,47 4,86 9,65 11,02	74,35 4,81 9,70
3		$C_{11}H_{10}N_2O_2$	202,21	87	196 (h)	C H N O	65,33 4,98 13,85 15,83	65,56 5,04 13,94
4		$C_{11}H_{11}NO$	173,21	80	117 (d)	C H N O	76,27 6,40 8,09 9,24	76,33 6,45 8,04

SOLVANTS DE RECRISTALLISATION

- (a) éther isopropylique
- (b) alcool isopropylique
- (c) acétate d'éthyle
- (d) méthanol
- (e) éthanol
- (f) éthanol - acétate d'éthyle (V/V)
- (f') acétate d'éthyle - éthanol (2/1)
- (g) isopropanol - acétate d'éthyle (3/1)
- (g') acétate d'éthyle - isopropanol (3/1)
- (h) acétone
- (i) acétonitrile
- (j) éther éthylique - isopropanol (5/1)
- (j') éther éthylique - isopropanol (8/2)
- (k) acétone - benzène (V/V)
- (l) acétonitrile - éther éthylique
- (m) éther n-butylique
- (n) éther isopropylique - benzène (V/V)
- (o) méthanol - acétate d'éthyle (V/V)
- (p) éthanol - éther isopropylique (V/V)
- (q) acétone - acétate d'éthyle (V/V)
- (r) éther isopropylique - cyclohexane (V/V)
- (s) éther isopropylique - éther n-butylique (V/V)
- (t) éthanol - isopropanol (V/V)

DEUXIEME PARTIE

ETUDE DE LA SUBSTITUTION DE L'AZOTE DE L'(OXO-2 PROPYL)-3 INDOLE

DEUXIEME PARTIE

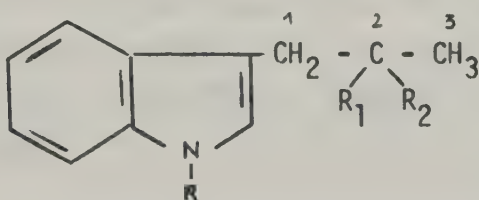
A - PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I

CETALISATION DE L'(OXO-2 PROPYL)-3 INDOLE :

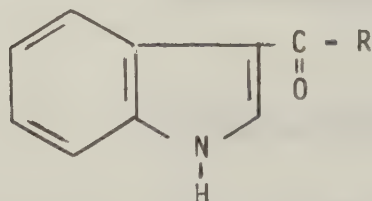
obtention de 1' [(éthylène dioxy)-2,2 propyl]-3 indole

Afin de préparer divers dérivés indoliques possédant sur le carbone-2 des fonctions hydroxyl-, hydroxyimino, amino-, nous avons été amenés à étudier les réactions de substitution sur l'azote indolique.



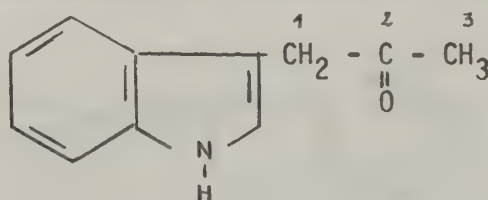
- a) $R_1 = H$ $R_2 = OH$
- b) $R_1 =$ $R_2 = N - OH$
- c) $R_1 = H$ $R_2 = NH_2$
- d) $R_1 = H,$ $R_2 = NH - CH_3$
- e) $R_1 = H,$ $R_2 = N \begin{matrix} \swarrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{matrix}$
- f) $R_1 = H,$ $R_2 = N \begin{matrix} \swarrow CH_2 \\ \searrow CH_2 \end{matrix}$

Les cétones du type suivant :

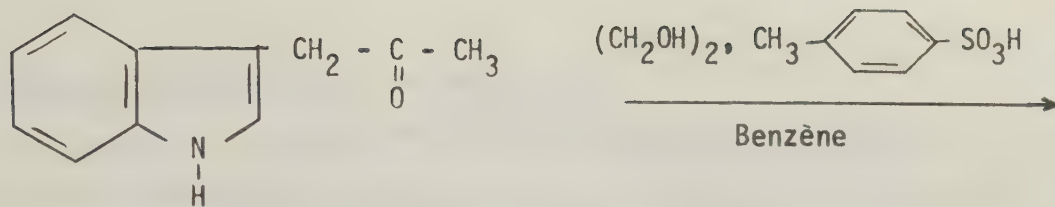


R = chaîne alcoyle

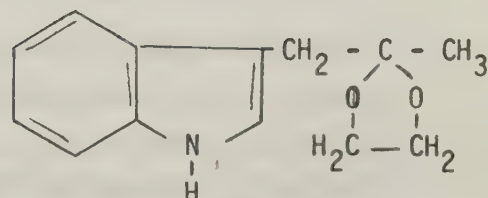
peuvent être substituées sur l'azote sans qu'il soit nécessaire de bloquer au préalable la fonction cétonique. Par contre, l'(oxo-2 propyl)-3 indole subit une double substitution sur l'azote et sur le carbone 1 juxtanucléaire et ceci même lorsqu'on opère dans des conditions douces : addition d'un dérivé halogéné sur l'(oxo-2 propyl)-3 indole dans l'acétone + carbonate de potassium. La réactivité du CH_2 est comparable à celle du $-\text{CH}_2$ des benzylcétones.



Le blocage de la fonction cétonique se fera par cétalisation. Ceci permettra de réaliser les réactions de N-alcoylation, aminoalcoylation ou arylation sans substituer le carbone en α du cycle. Cette réaction se fait par le monoéthylène glycol anhydre au reflux du benzène en présence d'acide p. toluène sulfonique agissant comme catalyseur (29). On élimine l'eau du milieu réactionnel par entraînement azéotropique. La réaction est complète au bout de 4 heures.



4



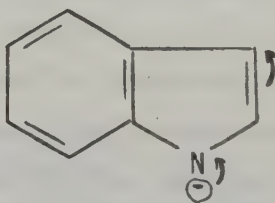
5

Ce dioxalanne nous a servi pour la préparation de tous les dérivés substitués sur l'azote. Il manifeste une très grande stabilité à la chaleur et vis-à-vis de divers agents alcalins comme le carbonate de potassium, la potasse alcoolique. Ainsi le cétal ne se dégrade pas après plus de 15 jours de chauffage à 160° en présence de carbonate de potassium en poudre.

CHAPITRE II

SUBSTITUTION DE L'AZOTE INDOLIQUE

On sait que la basicité de l'azote des amines est liée à la disponibilité de leur doublet d'électrons en vue de capter un proton ou de s'insérer dans la couronne électronique incomplète d'un acide de Lewis. L'azote de l'indole étant relié à un système insaturé, son doublet subit une délocalisation qui le rend moins apte aux échanges extérieurs, ce qui explique que l'indole ne manifeste qu'une basicité négligeable. Il sera possible d'obtenir des dérivés métalliques sous l'action de bases telles que le méthyllithium, l'amidure de sodium ou l'hydrure de sodium. Les anions ainsi formés peuvent réagir avec les dérivés halogénés. Le comportement acide est favorisé ici par l'effet mésomère donneur de l'atome d'azote, porteur d'une charge négative, stabilisant ainsi l'anion préalablement sodé par l'hydrure de sodium. Cette réaction se fait en milieu diméthyl-formamide anhydre, solvant qui accélère les réactions d'alcoylation des dérivés sodés.



Avant d'aborder la synthèse des cétales substitués sur l'azote, nous passons brièvement en revue les divers agents utilisés pour la métallation de l'azote.

Agents de métallation

Les réactifs de GRIGNARD : iodure de méthylmagnésium, iodure d'éthylmagnésium employés dans l'anisole (à - 5°) ont surtout permis l'accès aux indoles-3 substitués (30). Les études de R.M.N. ont cependant permis de mettre en évidence que le métal était relié à l'atome d'azote : l'ionisation, bien que moins forte que dans le cas des métaux alcalins, est néanmoins réelle (31).

Les dérivés lithiés (action du butyllithium sur l'indole) sont peu utilisés. Ils permettent une alcoylation spécifique sur le carbone 2 dans le cas d'indoles déjà substitués sur l'azote (32).

L'alcoylation dans l'éthanol absolu en présence de méthylate de sodium (dans un autoclave à 60-75°) a été réalisée par HEINZELMAN et SZMUSZKOVICZ (33). Les mêmes auteurs ont substitué l'azote par chauffage au reflux de l'éthanol en présence de carbonate de potassium pendant 18 jours.

L'action de l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide (8) permet de méthyler les dérivés de l'indole. Cependant, cette méthode échoue quand on veut substituer des chaînes alcoylées plus lourdes : il faut alors opérer au reflux d'un solvant comme le toluène (34).

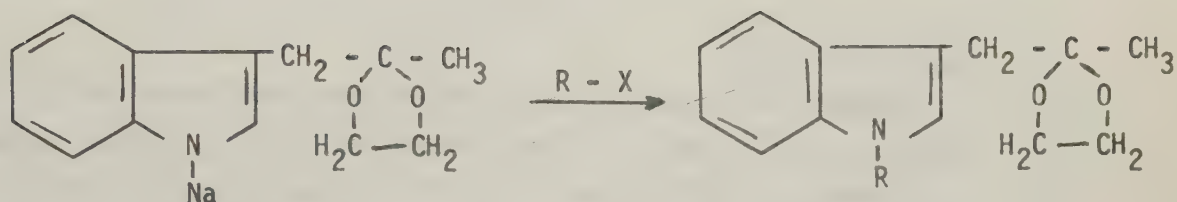
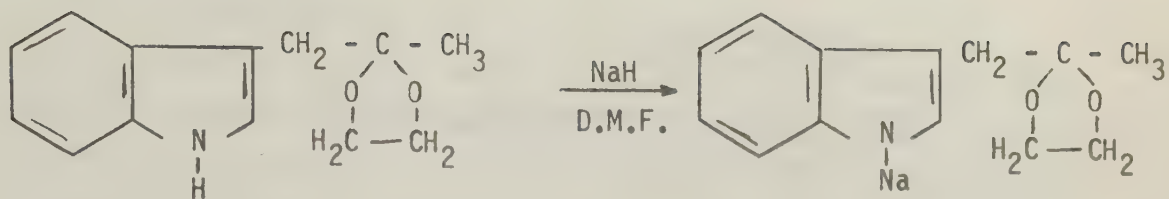
L'agent de métallation le plus couramment employé, l'hydrure de sodium, permet une substitution spécifique de l'azote. Le dérivé indolique est préalablement dissous dans le dioxanne (35), le tétrahydrofurane (34), le benzène, un mélange anisole-benzène (30) ou le diméthylformamide (30, 34, 36, 37). Ce dernier est un solvant aprotique qui facilite la polarisation, étape préalable à la dissociation de la liaison N-H. Ceci explique son utilisation très fréquente dans cette réaction de substitution nucléophile.

Substitution de l'azote

Afin d'obtenir les dérivés N-alcoylés, benzylés ou amino-alcoylés de 1'[(éthylène dioxy)-2,2 propyl]-3 indole, nous avons condensé les chaînes chlorées ou iodées correspondantes sur le cétal.

Les réactions sont réalisées dans le diméthylformamide après sodation de l'azote par l'hydrure de sodium dans le même solvant.

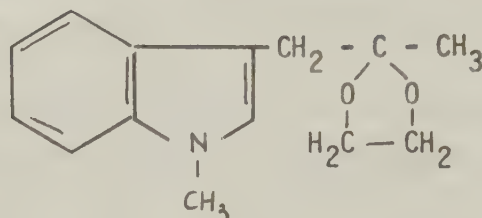
L'hydrure de sodium est une base particulièrement intéressante dans les réactions du type nucléophile (38). Elle est présentée habituellement sous forme d'une dispersion dans l'huile minérale (à 50-60 %). Celle-ci risque de contaminer les produits qui sont purifiés par distillation. Aussi est-il préférable d'éliminer l'huile avant d'utiliser l'hydrure. Du fait de son caractère pyrophorique, il est nécessaire de le laver en atmosphère inerte surtout lorsqu'on travaille sur des quantités importantes : la présence d'humidité dans l'atmosphère risque de l'enflammer. Nous avons lavé la suspension d'hydrure de sodium par le benzène ou le cyclohexane sec selon le premier mode opératoire indiqué par JOHN P. SCHAEFER (39).



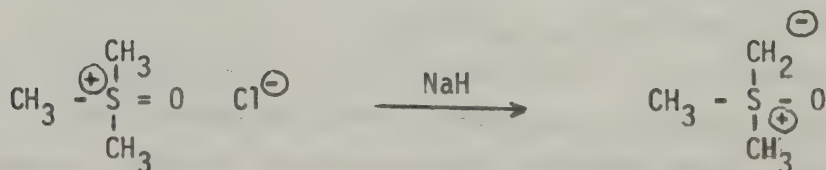
Les réactions de condensation se font dans un Erlen-meyer équipé d'un tube à chlorure de calcium afin d'éviter toute trace d'humidité. Il est préférable de refroidir le milieu réactionnel par un bain de glace lors de l'addition d'hydrure de sodium et du dérivé halogéné. On fait circuler un courant d'azote sec pendant toute la durée de la réaction. Après addition lente du dérivé halogéné, on maintient sous agitation pendant une durée moyenne de 4 heures, soit à température ambiante, soit au bain d'huile à 50-60°. Pour isoler le produit, il est possible de chasser le D.M.F. au rotavapor sous vide (36) mais en général, il suffit de verser le mélange réactionnel sur glace ou glace additionnée d'acide acétique dilué. L'extraction se fait par l'éther éthylique.

I - DERIVE METHYLE :

Méthyl-1 [(éthylène dioxy)-2,2 propyl]-3 indole 6



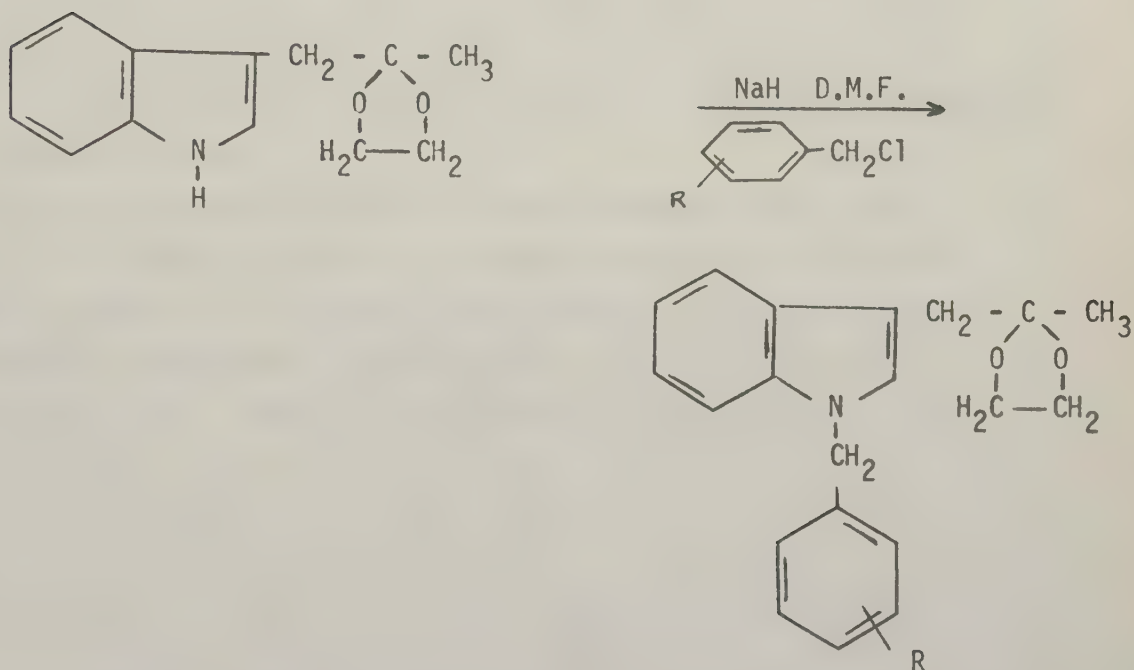
La méthylation de l'azote des dérivés indoliques se fait généralement par action de l'iodure de méthyle (40, 41). Notons cependant que récemment, KUNEDIA et WITKOP (42) ont obtenu le méthyl-1 indole en faisant réagir sur l'indole dissous dans le T.H.F. le méthylure de diméthyloxosulfonium. Le rendement atteint 90 %. Cet agent de méthylation est préparé par action de l'hydruure de sodium sur le chlorure de triméthyloxosulfonium.



Le méthyl-1 [(éthylène dioxy)-2,2 propyl]-3 indole que nous avons synthétisé par action de l'iodure de méthyle sur le dérivé sodé du cétal est un liquide jaune foncé. Il rougit rapidement. Cette particularité se retrouve dans d'autres dérivés N-méthylés de l'indole (41). Son instabilité nous l'a fait utiliser dès sa synthèse, pour des réactions ultérieures.

II - DERIVES BENZYLES

La benzylation du noyau indolique est très souvent employée pour protéger l'azote (43). Elle se fait suivant la même méthode que l'acylation : addition du dérivé halogéné sur le cétal 5 sodé dans le diméthylformamide.



7	R = H
8	R = fluoro-4
9	R = chloro-2
10	R = chloro-4
11	R = méthoxy-4

Nous utilisons un large excès d'hydrure de sodium et d'halogénure de benzyle (20 à 30 %). Les réactions sont réalisées sous courant d'azote sec. Le milieu est maintenu sous agitation magnétique pendant 4 heures à 50°. Cependant, les rendements sont aussi intéressants quand

on opère à température ambiante. Le dérivé 9 (chloro-2 benzyl)-1 est peu soluble dans l'éther et il est préférable de l'extraire par l'acétate d'éthyle ou le chloroforme. Lors de la distillation, on récupère l'excès d'halogénure qui n'a pas réagi sur le cétal 5 ; il pourra être réutilisé sans inconvénients. La réaction de substitution est complète dans tous les cas : on ne recueille pas de cétal 5 à la distillation et les spectres infra-rouge confirment la pureté des produits isolés (absence de bande d'absorption du NH à 3480 cm^{-1}). Ceux-ci se présentent sous forme d'huiles épaisses qui cristallisent avec un bon rendement (85 à 90 %).

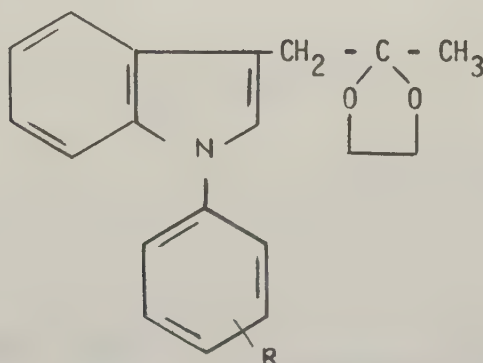
Nous avons rassemblé dans le tableau II les constantes physiques des dérivés halogénés condensés sur l'azote du cétal 5. Les produits obtenus (6 à 11) figurent dans le tableau III. A titre d'exemple, nous indiquons dans la partie expérimentale la synthèse du (chloro-4 phényl)-1 [(éthylène dioxy)-2,2 propyl]-3 indole 10. (voir p. 69)

III - DERIVES PHENYLES

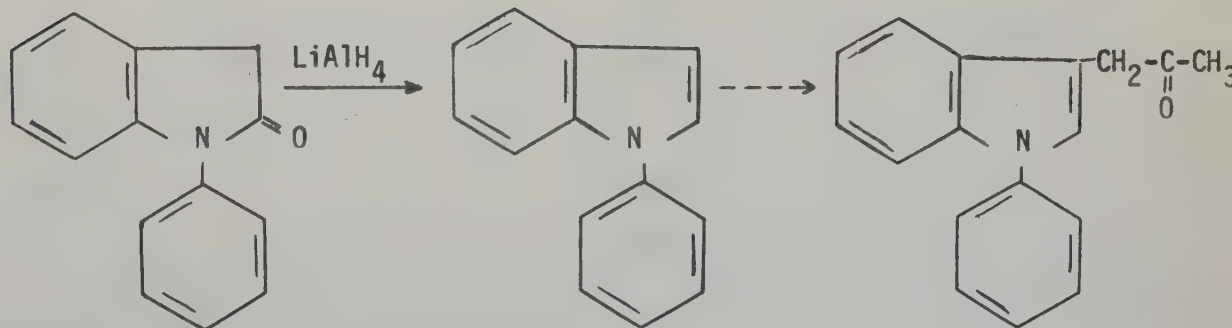
1) Voies d'accès aux dérivés N-phényls

La phénylation directe de l'azote de l'indole présente quelques difficultés, ce qui a conduit certains auteurs à réaliser la synthèse des N-phényl-1 indoles par des voies détournées.

- De prime abord, il semblait possible de synthétiser les dérivés N-arylés suivants :

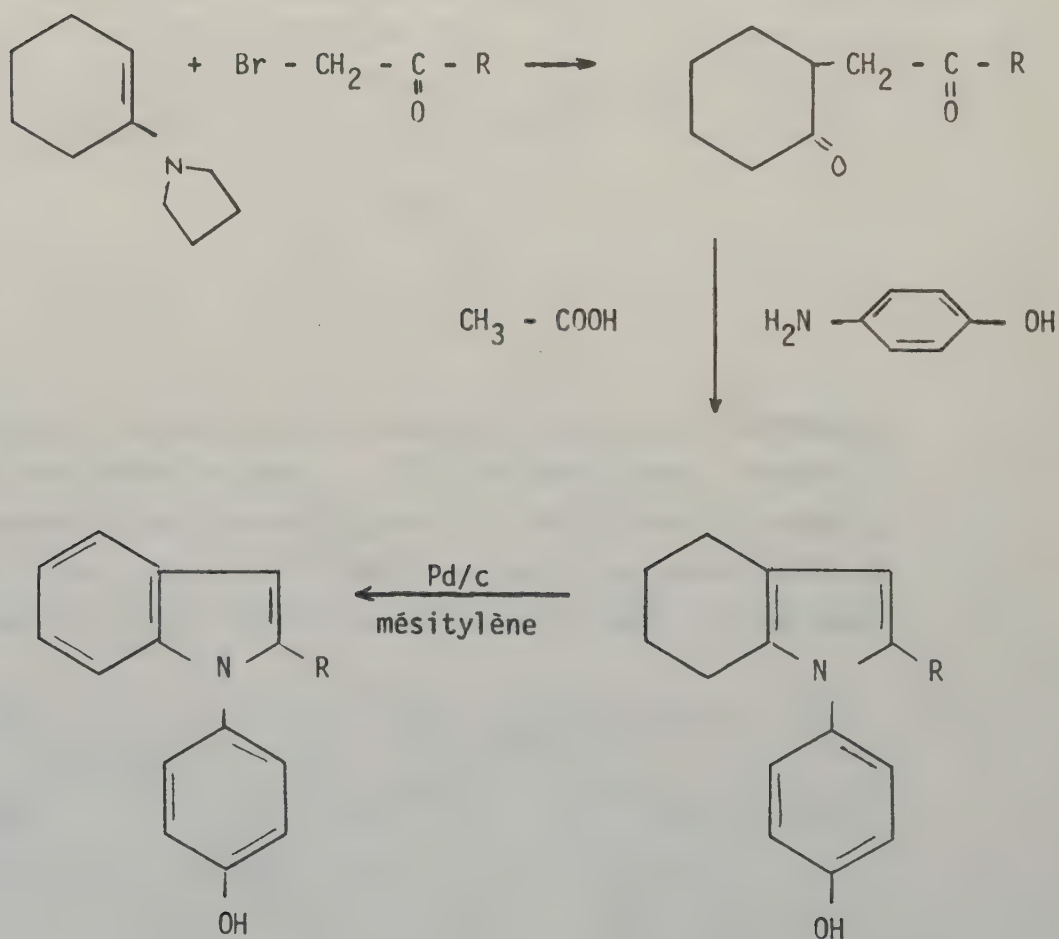


en partant d'un produit possédant déjà ce radical fixé sur l'azote : le phényl-1 oxo-2 indoline (43). Ce dernier réduit par LiAlH_4 fournit le phényl-1 indole (44). La formylation en 3 puis condensation avec le nitro-éthane du phényl-1 formyl-3 indole nous aurait conduit après réduction en oxime et hydrolyse au phényl-1 (oxo-2 propyl)-3 indole.



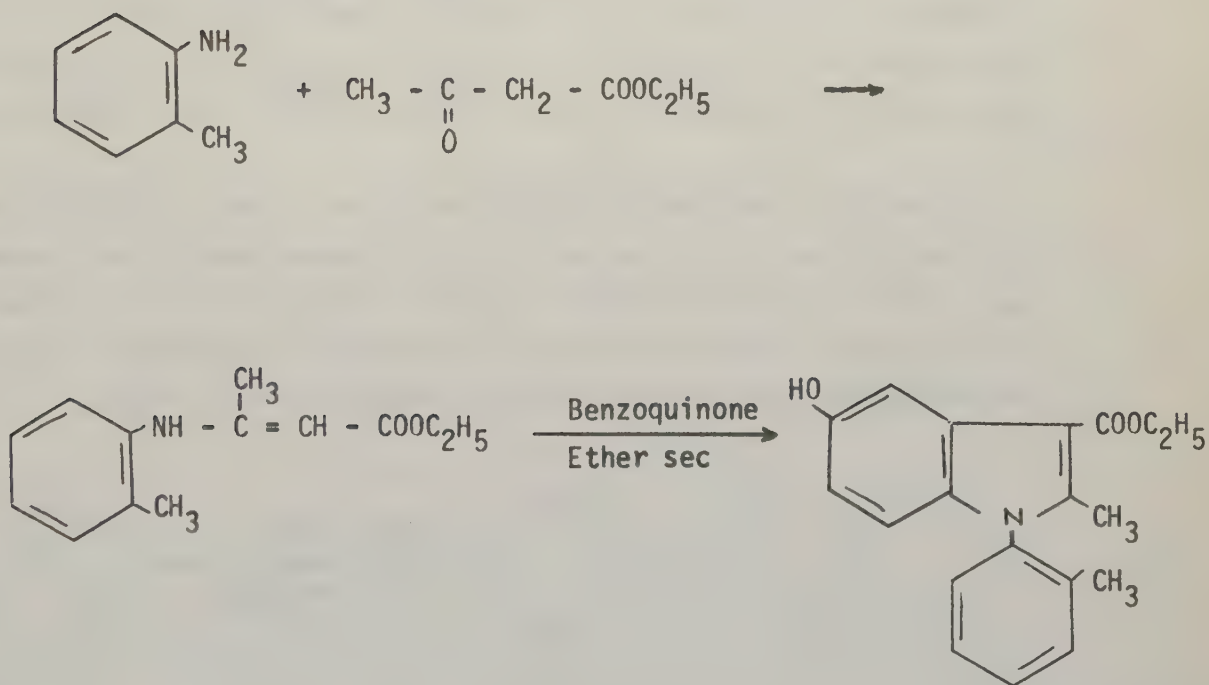
Cependant lors de la réduction du phényl-1 oxo-2 indole par l'hydrure mixte, il se forme également du phényl-1 indoline, ce qui nécessite de déshydrogérer en présence de Pd/C à 200°, et le rendement final n'est que de 35 %.

- Une autre voie consiste à déshydrogérer des tétrahydro-4, 5, 6, 7 indoles convenablement substitués par le Pd/C dans le mésitylène. Ceux-ci sont obtenus par condensation de dérivés de la cyclohexanone sur le p. amino-phénol par exemple (45).

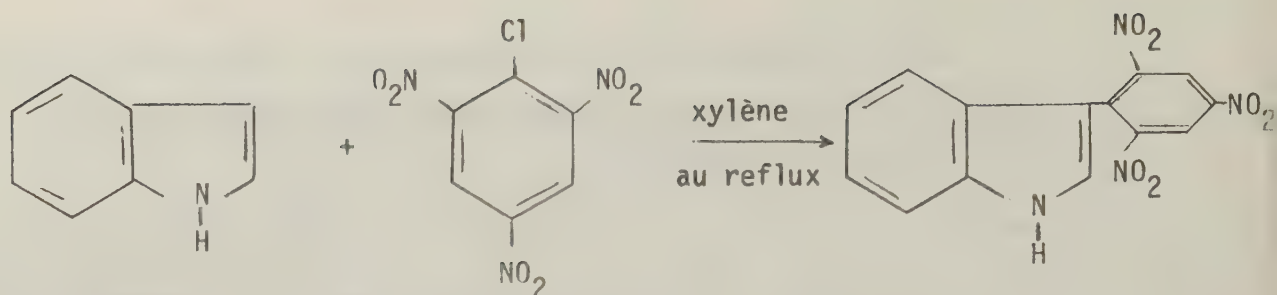


La déshydrogénation des tétrahydroindoles a été peu étudiée et elle apparaît comme une méthode intéressante pour accéder aux phényl-1 indoles substitués sur le carbone 2.

- La synthèse de NENITZESCU (46) qui consiste à condenser une énamine sur une quinone a souvent été employée pour obtenir des dérivés indoliques phénylés à l'azote (47, 48, 49). Cependant, elle aboutit à des hydroxy-5 indoles comme l'indique le schéma de la réaction suivante réalisée par des auteurs russes (50) :

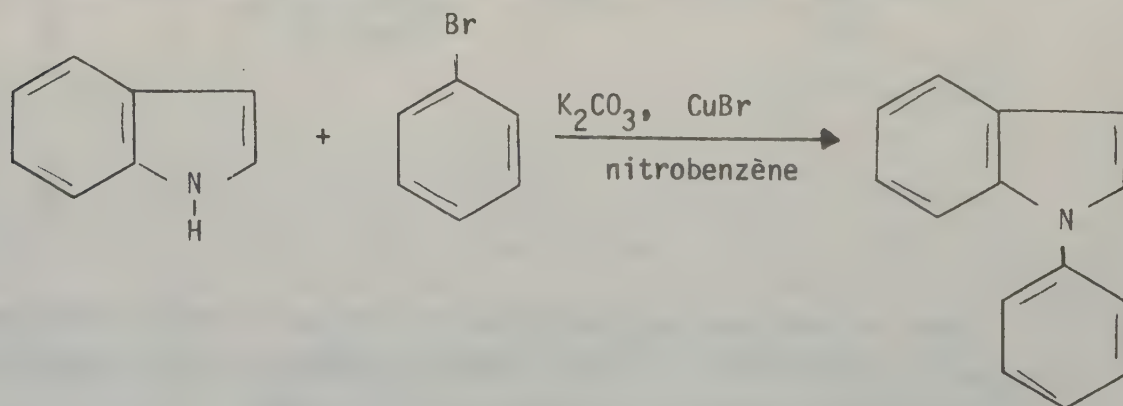


Peu de réactions de phénylation directe de l'indole sont signalées dans la littérature. En 1961, TREIBS et WAHREN (51) ont condensé le chlorure de picryle sur le carbone 3 de l'indole.



Cependant l'action du chloro-1 dinitro-2,4 benzène et du fluoro-1 dinitro-2,4 benzène sur l'indole ne donne ni une réaction de substitution nucléophile comme dans la série des diazoles, ni une réaction de substitution électrophile en 3, mais conduit à des combinaisons indole, X Ar (composés moléculaires ou clathrates) caractérisées par leur bas point de fusion (85-86° et 79-80°). Les spectres U.V. et I.R. de ces combinaisons sont la superposition des spectres de leurs constituants (52).

POZHARSKII, MARTSOKHA et SIMINOVA (53) ont phénylé en 1963 divers hétérocycles azotés à cinq maillons. En faisant réagir le bromobenzène sur l'indole, ils obtiennent le phényl-1 indole avec un rendement de 50 %. Ils ont opéré au reflux du nitrobenzène en présence de carbonate de potassium et de bromure cuivreux pendant 16 à 18 heures.



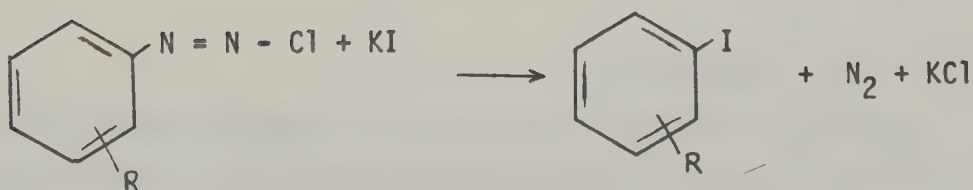
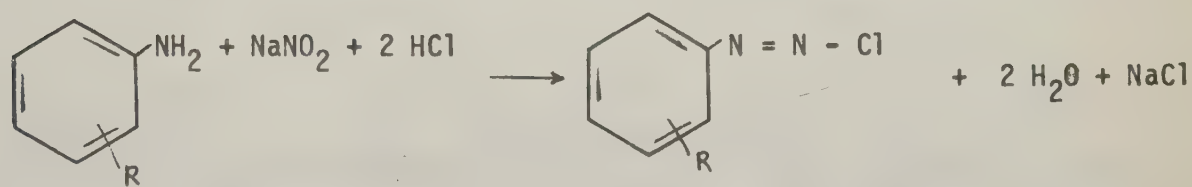
Nous décrivons ci-dessous la méthode (apparentée à cette dernière) qui nous a permis d'accéder aux dérivés phénylés à l'azote de l'[(éthylène dioxy)-2,2 propyl]-3 indole avec d'excellents rendements.

2) Synthèse des dérivés N-phénylés de 1'[(éthylène dioxy)-2,2 propyl]-3 indole

La phénylation de l'azote hétérocyclique de 1'[(éthylène dioxy)-2,2 propyl]-3 indole a été faite à l'aide de dérivés iodés : par l'iodobenzène pour obtenir le N-phényl, ou par l'iodobenzène substitué en ortho ou para par les groupements suivants : O - CH₃, F, Cl, NO₂.

a) Préparation des dérivés iodés

Nous avons préparé certains des dérivés iodés du benzène à partir des amines correspondantes par la méthode de Sandmeyer :



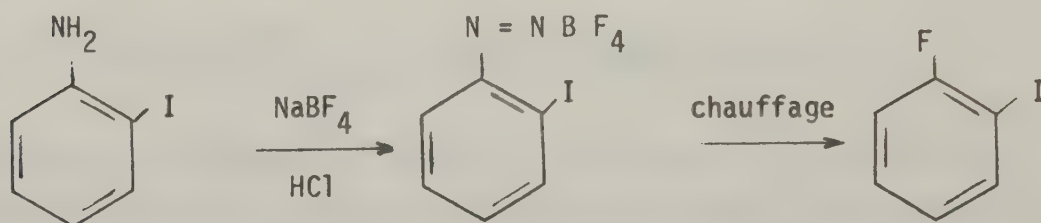
R = H, p. O - CH₃, o. et p. Cl, o. et p. NO₂.

Nous avons groupé dans le tableau III les constantes physiques des

différents dérivés iodés utilisés ainsi que celles des amines correspondantes qui ont servi pour leur synthèse (voir p. 75).

L'iodobenzène obtenu à partir de l'aniline (54) est séparé par entraînement à la vapeur et purifié par double distillation lente sous 0,1 mm de Hg (P.E. : 51°). Le rendement est de 76 %. Nous indiquons dans la partie expérimentale le mode opératoire suivi pour la préparation du chloro-2 iodobenzène, du nitro-2 et du nitro-4 iodobenzène.

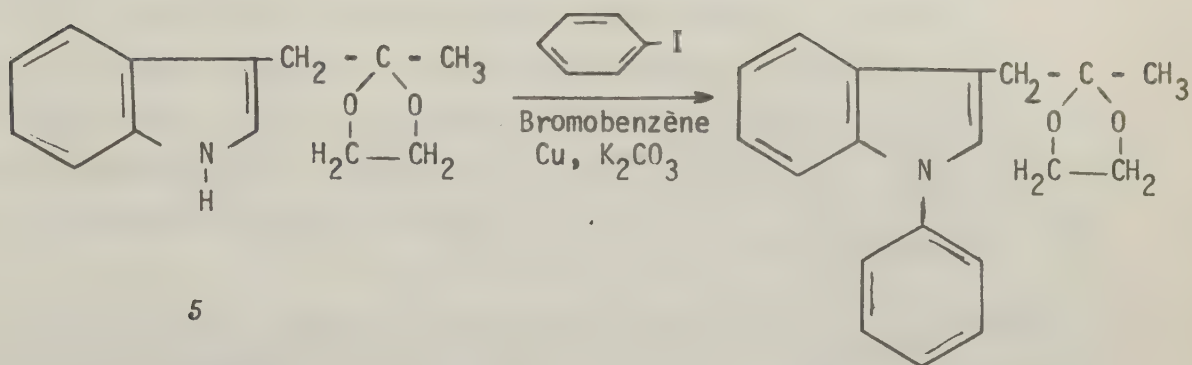
Le fluoro-2 iodobenzène et le fluoro-4 iodobenzène peuvent être commodément préparés par la réaction de SCHIEMAN à partir de l'iodo-2 aniline et de l'iodo-4 aniline (55).



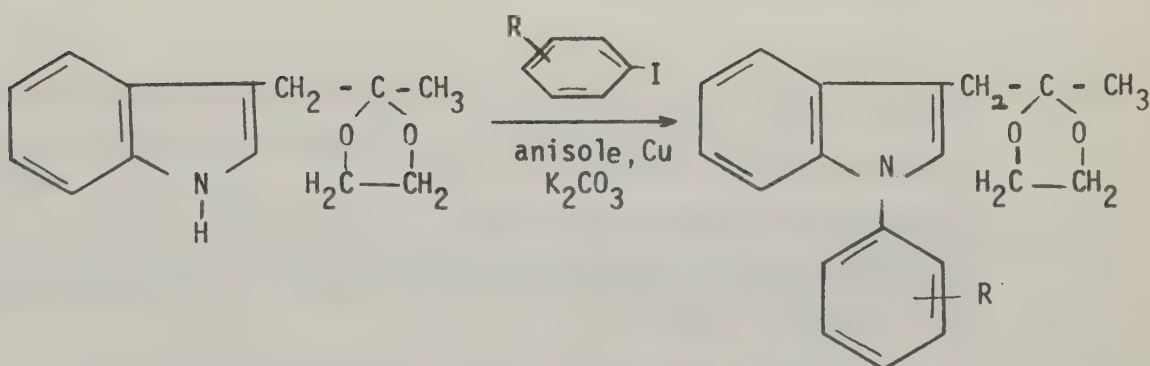
b) Phénylation

La phénylation de l'azote des dérivés hétérocycliques tels que la phénothiazine, a été étudiée par H. GILMAN, D. A. SHIRLEY, P. R. VANESS (56). Ils employaient l'iodobenzène comme agent de phénylation en présence de poudre de cuivre et de carbonate de potassium, l'iodobenzène servant également de solvant. Nous avons suivi ce mode opératoire en utilisant comme milieu réactionnel le bromobenzène (P.E. : 156°) pour fixer le radical phényle et l'anisole (P.E. : 153) dans le cas de phényles substitués. Le blocage préalable de la fonction cétonique de l'(oxo-2 propyl)-3

indole par le glycol permet une arylation spécifique de l'azote indolique en milieu alcalin.



12



13 , R = fluoro-2

14 , R = fluoro-4

15 , R = chloro-2

16 , R = chloro-4

17 , R = méthoxy-4

18 , R = nitro-2

19 , R = nitro-4

20 , R = amino-2

21 , R = amino-4

On emploie en général le double de la quantité de dérivé iodé nécessaire. Le milieu est maintenu au reflux sous bonne agitation mécanique pendant une durée variable suivant la nature des substituants fixés sur l'iodobenzène. Dans le cas de dérivés substitués en ortho ou para par un groupement attracteur d'électrons comme NO_2 , la réaction est complète au bout de 30 heures ; pour le phényl seul, il faut attendre près de 40 heures ; la présence d'un groupement donneur d'électrons comme le radical méthoxy-ralentit l'échange et il faut laisser au reflux près de 5 jours.

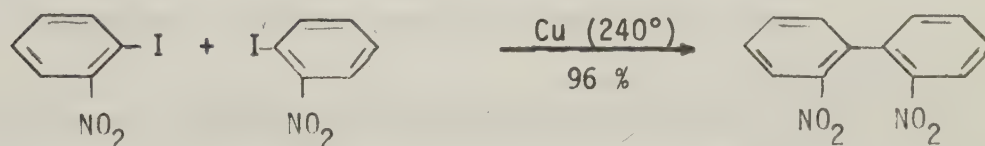
Un essai a été réalisé avec un dérivé bromé, le p. fluoro-bromobenzène ; la réaction est très lente : 16 jours. Il faut cependant noter qu'au bout de ce laps de temps de reflux, on récupère un produit très propre sans goudrons.

Nous avons pu suivre les réactions par chromatographie en couche mince et par spectrophotométrie infra-rouge. Du fait de la très grande intensité de la vibration de valence du NH indolique à 3480 cm^{-1} , la disparition de cette bande permet de déterminer aisément la fin de la réaction. Ainsi malgré une certaine lenteur, ces réactions fournissent un rendement excellent.

Après filtration du mélange chaud sur Büchner et rinçages au chlorure de méthylène, on peut distiller directement le solvant sans lavage préalable de la phase organique. Le cétal substitué sera purifié par distillation lente en cornue. L'excès de dérivé iodé récupéré pourra être réutilisé pour des réactions de phénylation.

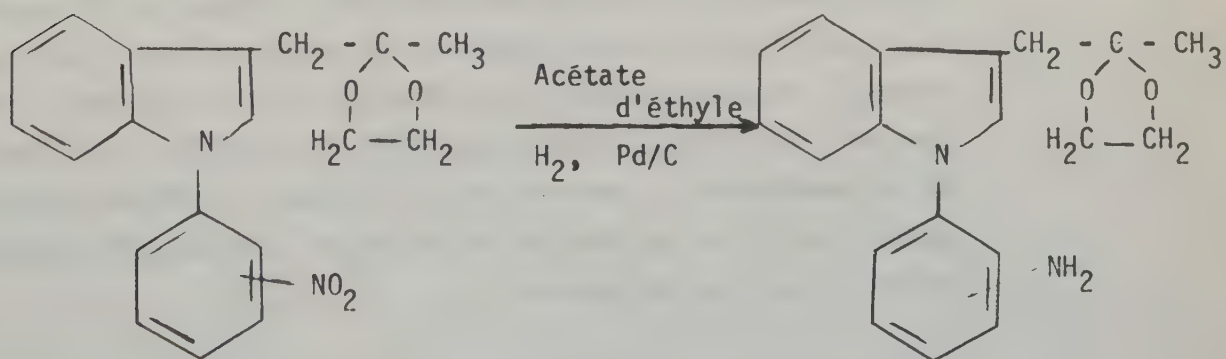
Lors de la synthèse du dérivé (nitro-2 phényl)-1 par action du nitro-2

iodobenzène sur le céral 5, il se forme du dinitro-2,2' biphényle. Nous opérons en effet dans des conditions comparables à celles préconisées pour la réaction d'ULLMANN : chauffage vers 300° en présence de cuivre (57).



Du fait de la formation de dinitro-biphényles, la distillation doit être conduite sur de petites quantités et en opérant avec un vide maximum afin d'éviter toute explosion. Il faut noter que s'il y a "compétition" entre les deux réactions, l'arylation semble plus rapide, puisqu'on obtient un rendement moyen de 75 %. La purification du céral substitué est assez difficile car les deux produits distillent dans la même zone de température et ils présentent un P.F. assez voisin : 127-8° pour le nitro-2,2' biphényle et 130° pour le céral.

La réduction des céral nitrés (18 et 19) : par l'hydrogène en présence de Pd/C à 5 % conduit aux amines correspondantes :



La faible solubilité des dérivés nitrés dans le méthanol (18 et 19) nous a conduit à utiliser l'acétate d'éthyle comme solvant. Nous avons opéré sous 4 kg de pression, mais la réduction est également assez rapide à la pression atmosphérique (2 heures pour 10 millimoles).

Cette réduction peut encore être faite en utilisant le nickel de Raney W_2 (58) comme catalyseur sous 10 kg de pression en autoclave.

L'emploi de borohydrure de sodium activé par le palladium sur charbon préconisé par NEILSON, SWOOD et WYLIE (59) pour la réduction du groupement nitro fournit également un rendement presque quantitatif. Les auteurs opèrent en présence d'azote en solution aqueuse alcaline dans le cas de nitro-phénols ou en solution hydrométhanolique. Cette méthode est supérieure à celle préconisée par DEWAR et MOLE (60) qui consiste à opérer par $NH_2 - NH_2 + Pd/C$. On obtient dans ce cas des produits secondaires résultant du passage par un stade azobenzène. Ce produit intermédiaire ne se forme pas ici car si on tente de le réduire par le borohydrure de sodium en présence de Pd/C , on obtient de l'hydrazobenzène. Il est intéressant de noter que le Pd/C ne modifie pas l'activité de l'hydrure double de lithium et d'aluminium. En effet, même en présence de catalyseur, le nitrobenzène fournit de l'azobenzène.

Nous opérons en solution méthanolique à raison de 400 mg de Pd/C à 5 % pour 10 millimoles (quantité qui fournit l'amine dans un temps minimal). Il est préférable de refroidir la solution par un bain de glace lors de l'addition du borohydrure afin d'éviter une trop grande élévation de la température. L'extraction se fait par la méthode classique après avoir distillé le solvant et acidifié par l'acide acétique dilué pour détruire l'excès de borohydrure.

Tous les cétales N-arylés synthétisés ont été groupés dans le tableau IV.

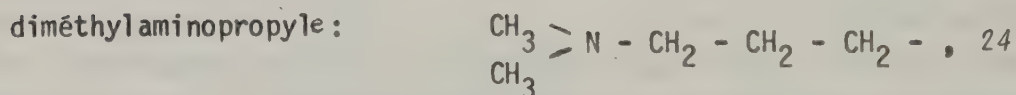
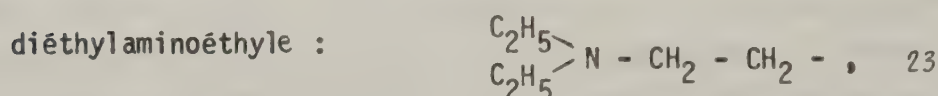
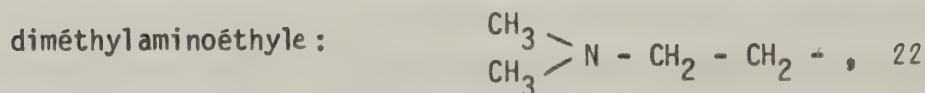
Dans le cas de produits non cristallisables, seules sont indiquées les zones de température du bain d'huile lors de la distillation sous 0,1 mm de Hg. Un échantillon a été redistillé avant d'en faire l'analyse élémentaire. Le détail des modes opératoires pour les dérivés 12, 17 et 18 figure dans la partie expérimentale, page 77.

IV - CETALS A CHAINE DIALCOYLAMINOALCOYLE SUR L'AZOTE

L'introduction de substituants mono ou dialcoylaminoalcoyl- est une réaction commune et a été réalisée sur de nombreux dérivés de l'indole (37, 61, 62). A notre connaissance, cette substitution n'a pas été signalée dans la littérature sur 1'[(éthylène dioxy)-2,2 propyl]-3 indole. L'intérêt thérapeutique de cette substitution n'est plus à démontrer.

A - Principe

Nous avons substitué le cétal 5 par les chaînes suivantes :



A cet effet, nous avons condensé les dialcoylamino-1 chloro-alcanes correspondants sur l'azote du cétal 5) préalablement sodé par l'hydruure de sodium, en milieu diméthylformamide. Nous avons tenté d'opérer cette substitution dans l'acétone en présence de carbonate de potassium au reflux. Réalisée sur 1'(oxo-2 propyl)-3 indole, elle aboutit à un mélange d'amines monosubstituées sur l'azote ou sur le carbone 1 de la chaîne - CH₂ - C(=O) - CH₃ et disubstituées sur l'azote et le carbone 1 (séparation par 0 chromatographie en couche mince, sur gel de silice F 254 Merck). Quand on opère sur le cétal 5, la réaction est incomplète.

Les chlorures de dialcoylaminoalcoyle deviennent des intermédiaires de plus en plus importants dans la synthèse d'analgésiques, d'agents spasmolytiques et antihistaminiques. Nous les avons préparés en libérant les bases de leur chlorhydrate par la soude. Du fait de leur forte solubilité dans l'eau et de leur tendance à former des émulsions, il est nécessaire de prendre quelques précautions lors de l'extraction (63). La neutralisation se fait par la lessive de soude ($d = 1,33$) ou une solution concentrée de carbonate de potassium dans un bêcher préalablement plongé dans un bain de glace. L'extractum éthéré est directement séché sur carbonate de potassium (sans lavage préalable), puis distillé sous un vide de 30 à 50 mm de mercure. BURTNER (64) propose une modification intéressante. Elle consiste à déposer le sel dans un ballon tricol équipé pour une distillation sous-vide et muni d'un agitateur. Après alcalinisation par la lessive de soude, on distille la base sous léger vide en prenant soin de plonger le récepteur dans un bain de glace. Le rendement est de 85 à 90 %. L'amine est rapidement séchée sur carbonate de potassium. Les bases ont une forte tendance à se dimériser : il faut les conserver à la glacière et procéder à une filtration avant chaque utilisation. Dissoutes dans un égal volume de toluène sec, elles sont particulièrement stables au réfrigérateur et se condensent avec un égal rendement sur l'azote indolique.

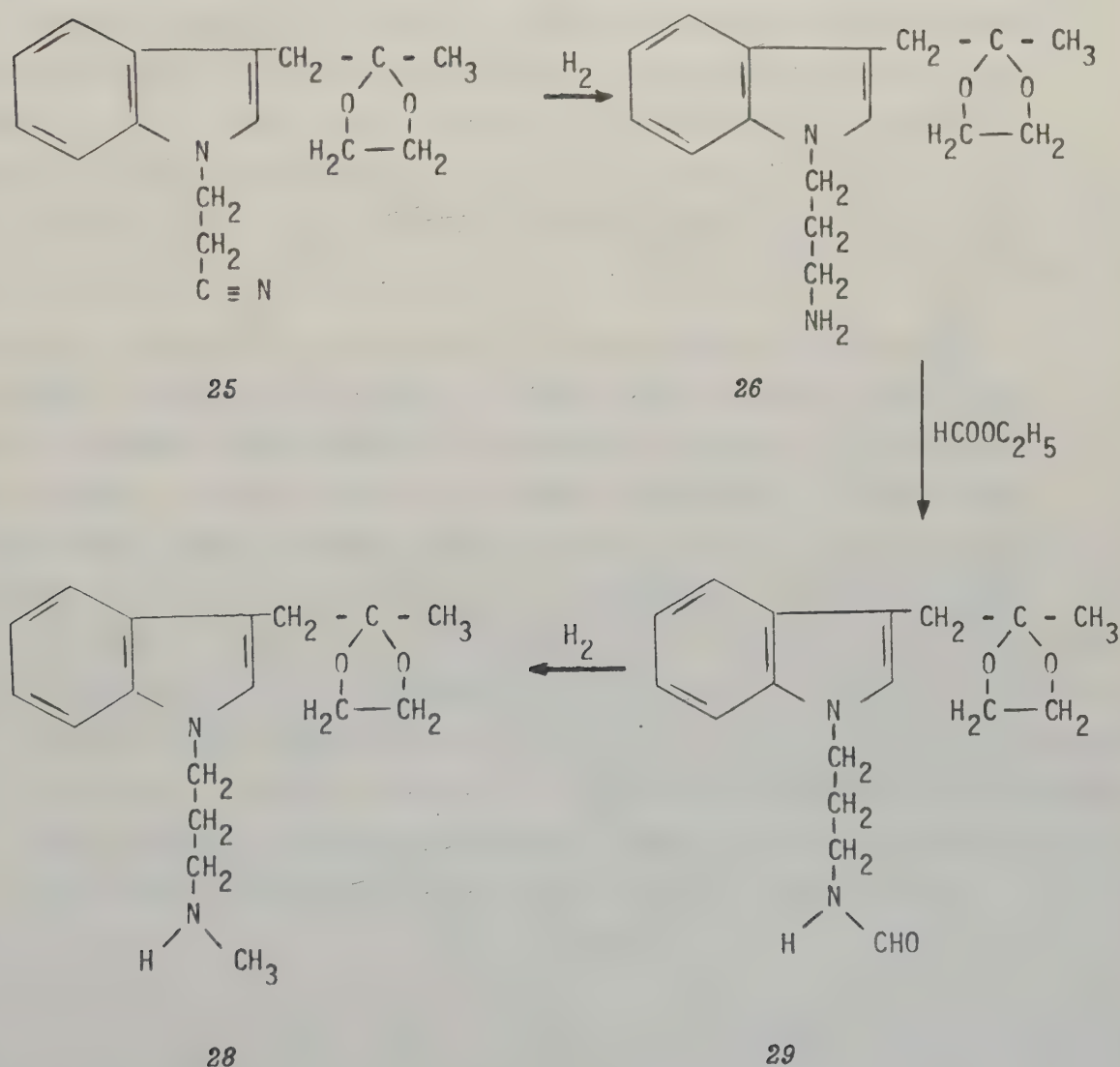
Les constantes physiques des trois chlorhydrates et de leurs bases sont indiquées dans le tableau VI, page 82.

La réaction d'aminoalcoylation se fait avec un rendement intéressant (de 80 à 90 %) par simple agitation à froid pendant 4 heures environ. Le blocage préalable de la fonction cétonique permet d'opérer en présence d'un excès d'hydrure de sodium et de chaîne chlorée (20 à 30 %) sans crainte de disubstitution. Après destruction par la glace de l'excès d'hydrure, la séparation de l'amine du cétal qui n'a pas réagi, peut se faire par l'acide acétique. Nous avons en effet remarqué que le cétal 5 résiste à

l'hydrolyse acétique. Les amines isolées 22, 23 et 24 se présentent après distillation sous forme d'huiles jaune paille. Elles sont ensuite caractérisées par formation de sels organiques : maléates . Nous obtenons dans le cas présent des sels acides où une seule des fonctions carboxyliques se combine à l'amine tertiaire (voir Tableau VII page 83).

V - OBTENTION DU (CYANO-2 ETHYL)-1 [(ETHYLENE DIOXY)-2,2 PROPYL]-3
INDOLE ET SES DERIVES

Dans le but d'obtenir des cétales possédant sur l'azote des chaînes (amino-3 propyl)-1 et (méthylamino-3 propyl)-1, nous avons été amenés à étudier la réaction de cyanoéthylation de l'indole. En effet, par réduction de la fonction nitrile de 25, on aboutit à l'amine primaire 26 puis par formylation et réduction à l'amine secondaire 28 comme l'indique le schéma réactionnel suivant :

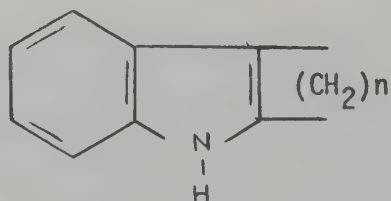


1) Cyanoéthylation de l'indole : obtention du (cyano-2 éthyl)-1 [(éthylène dioxy)-2,2 propyl]-3 indole (XXV)

Il existe de nombreux exemples dans la littérature qui illustrent le comportement du noyau indolique vis-à-vis des agents électrophiles dans la réaction de Michaël ou du même type.

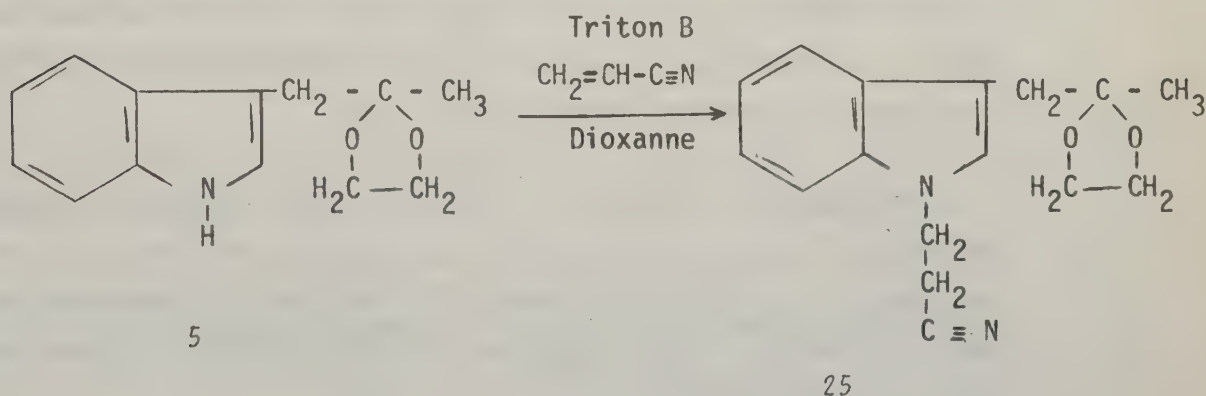
Dans le cas d'indoles non substitués sur le carbone 3, en milieu acide, on observe une condensation sur ce carbone du fait de sa polarisation négative. On a ainsi condensé sur l'indole l'acide acétamido-acrylique dans l'acide acétique renfermant de l'anhydride acétique (65), le nitroéthylène dissous dans le benzène (66), le dicétène et la propiolactone en l'absence de solvant (67, 68) et l'acrylonitrile en solution acétique additionnée de borate de cuivre (69). L'indole réagit avec la méthyl vinyl cétone en milieu acétique pour donner l'(oxo-3 butyl)-3 indole avec un rendement de 75 % (70). La présence d'anhydride acétique favorise très nettement ce type de réaction dans le cas du méthyl-2 indole et surtout du scatole.

Par contre, en milieu alcalin, la fixation de la chaîne se produit sur l'azote. Ainsi en 1945, BLUME et LINDWALL (71) ont fait réagir l'acrylonitrile, en présence d'hydroxyde de triméthylphényl ammonium (Triton B) sur le phényl-2 indole pour obtenir le (cyano-2 éthyl)-1 phényl-2 indole. On a utilisé à cet effet d'autres agents alcalins comme l'hydroxyde de potassium en milieu benzénique (72), l'éthoxyde de sodium ou le méthoxyde de sodium en solution éthanolique (73). Dans le cas d'indoles substitués sur le carbone 2, il se forme comme produits secondaires des dicyano éthyl-1,3 indoles (74). En 1964, RICE et coll. (75) ont cyanoéthylé des polyméthylène 2-3 indoles du type suivant :



Ils ont opéré dans le benzène sec en présence de méthoxyde de triméthylbenzylammonium. Le rendement varie de 41,2 à 92,5 %. Un brevet hollandais récent (76) décrit la synthèse de nombreux dérivés indoliques ou azaindoliques, réalisée dans le butanol ou le benzène en présence de potasse.

En nous inspirant de la méthode utilisée par BASANAGOUTAR et SIDAPPA (75), nous avons synthétisé le (cyano-2 éthyl)-1 [(éthylène dioxy)-2,2 propyl]-3 indole par action de l'acrylonitrile sur le cétal **5**. La condensation se fait dans le dioxanne en présence d'hydroxyde de triméthylphényl-ammonium (Triton B) comme catalyseur alcalin. On emploie une solution méthanolique à 40 % de Triton B. L'acrylonitrile utilisé est stabilisé par 0,005 % d'hydroquinone.



Il convient de verser doucement l'acrylonitrile sur la solution alcaline du cétal car la réaction est exothermique. Il est également possible de faire couler peu à peu une solution du cétal **5** dans le dioxanne sur l'acrylonitrile dissous dans le même solvant. Le milieu réactionnel est porté ensuite à 80-90°C par chauffage du ballon dans un bain d'huile de paraffine. On laisse revenir à la température ambiante et on abandonne sous agitation pendant deux à trois jours. On note la formation d'un résidu dû à une polymérisation partielle de l'acrylonitrile.

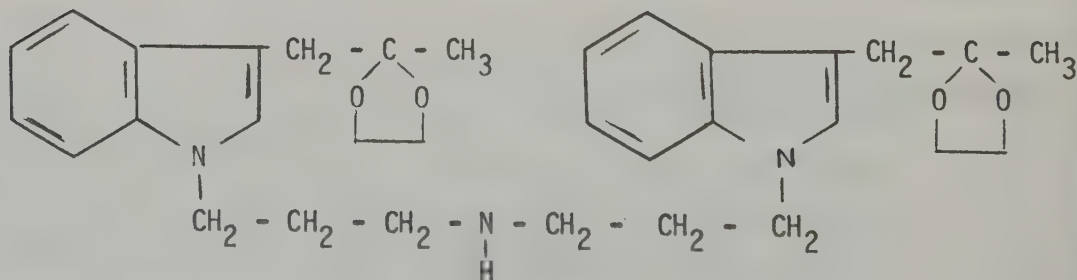
Après neutralisation exacte du catalyseur par l'acide acétique dilué, on procède à l'extraction par l'acétate d'éthyle. Dans certains cas, nous avons préféré filtrer sur verre fritté afin de séparer un précipité goudronneux qui se forme lors de l'addition de l'acide acétique. Le nitrile obtenu est purifié par distillation en cornue. Le rendement est très satisfaisant : de 82 à 90 %. La réaction est totale car lors de la distillation, on n'isole pas de cétal 5.

2) Réduction du nitrile en amine

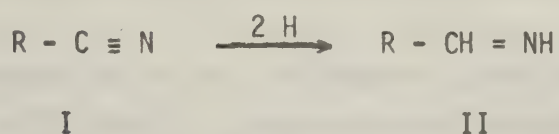
De nombreuses méthodes sont couramment utilisées pour la réduction des nitriles en série indolique.

HEATH BROWN et PHILPOTT (8) opèrent par la méthode de Bouveault et Blanc : traitement de la solution éthanolique du nitrile par le sodium à reflux. Le rendement reste faible : 29 %.

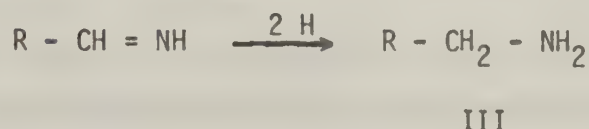
BASANAGOUDAR et SIDAPPA (77) ont réduit des dérivés indoliques possédant sur l'azote indolique des substituants propionitrile par voie catalytique : H_2 + nickel de Raney. Ils indiquent un rendement de 60 à 70 %. Entre nos mains, l'application de ce procédé fournit presque exclusivement l'amine secondaire.



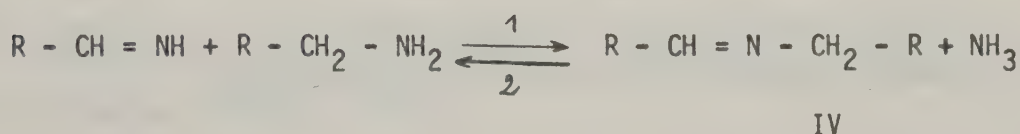
Il faut se rappeler en effet que lors de la réduction d'un nitrile, il se forme dans une première étape, l'imine



Dans un second temps, l'imine est elle-même réduite en amine



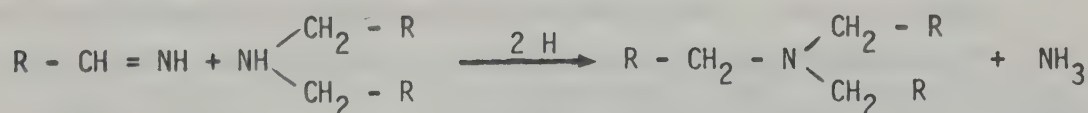
Mais il n'est pas rare d'observer la formation d'amine secondaire (qui peut même être prépondérante). En effet, l'imine peut réagir sur l'amine primaire :



L'hydrogénation du produit IV fournit l'amine secondaire



La condensation de l'imine II sur l'amine secondaire conduit à l'amine tertiaire



Pour inhiber la formation de l'imine IV, nous avons été amenés à opé-

rer en présence d'un excès d'ammoniac. La réduction s'opère alors correctement sous une pression de 5 à 10 kg/cm² en 6 heures à la température ambiante.

Pour la préparation du catalyseur : nickel de Raney W₂, nous avons suivi le mode opératoire indiqué par A. I. VOGEL (58). Le catalyseur conservé sous alcool absolu garde toute son activité pendant une durée de 3 à 4 mois.

- On sait que la présence d'agents alcalins (autres que l'ammoniaque) tels que les hydroxydes alcalins ou alcalino-terreux, les ammoniums quaternaires, favorisent également la formation préférentielle d'amine primaire. Le mécanisme d'action de l'alcali ne paraît pas encore élucidé. La mise en oeuvre plus simple de ce procédé nous a conduit à tenter la réduction en présence d'un catalyseur alcalin peu lavé : le nickel de Raney W₇ (79) (renfermant de la soude). Mais la réaction, réalisée sous 10 kg de pression d'H₂, n'est que partielle et il se forme surtout de l'amine secondaire ou tertiaire correspondante.

- L'action de l'hydrure double de lithium et aluminium a été utilisée avec succès pour la réduction du nitrile au sein de l'éther anhydre (80) ou d'un mélange benzène-éther (75). L'emploi de cet hydrure mixte dans le tétrahydrofurane ne nous a permis d'obtenir l'amine primaire qu'avec un rendement de 10 %. Il se forme surtout de l'amine secondaire. Il faudrait opérer en présence d'anhydride acétique qui, bloquant l'amine primaire dès sa formation (sous forme de dérivé acétylé) empêcherait sa condensation sur l'imine obtenue dans un stade intermédiaire. Cependant, cette méthode nécessite une hydrolyse ultérieure qui risque d'être incomplète.

- Le borohydrure de sodium seul ne réduit pas le groupement nitrile. Cependant, à la suite des travaux de KOLLONITSCH, FUCHS et GABOR (81) sur la réduction des esters par le borohydrure de calcium et le borohydrure

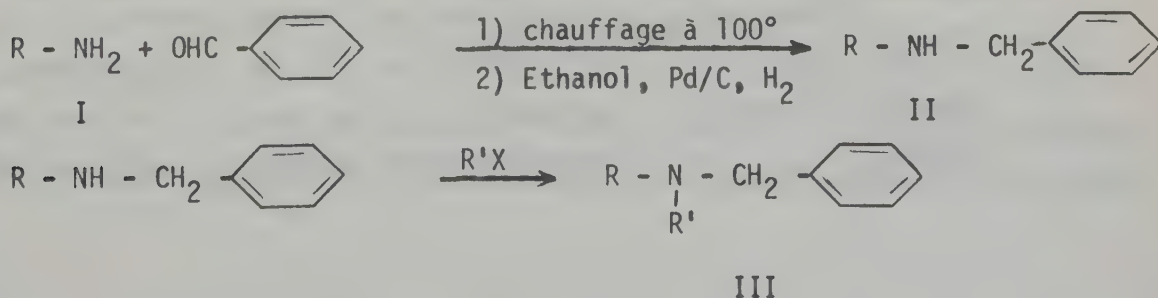
de magnésium, H. C. BROWN et B. C. SUBBA RAO (82) ont étudié l'action du borohydrure de sodium en présence de chlorure d'aluminium sur les esters et les nitriles. Ils réalisent un mélange à partir de solutions de borohydrure et de chlorure d'aluminium dans le diglyme (diéther éthylique du diéthylène glycol). On emploie trois moles de NaBH_4 pour 1 mole de AlCl_3 . Ces auteurs ont obtenu des amines primaires à partir des nitriles avec un rendement de 78 % (cyano-4 toluène) à 65,5 % (capronitrile). L'application de cette méthode ne nous a permis d'obtenir l'amine primaire 26 qu'avec un rendement de 15 %.

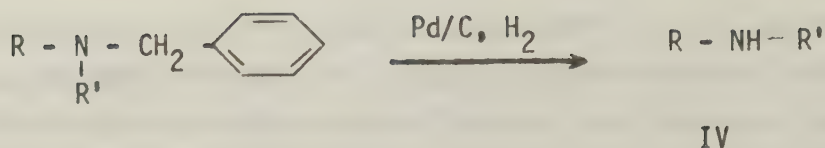
Finalement, la méthode la plus intéressante dans le cas présent reste la voie catalytique en présence de nickel de Raney W_2 . L'amine primaire se présente sous forme d'une huile jaune clair. Elle a été caractérisée et analysée sous forme de maléate acide.

3) Formation de l'amine secondaire : (méthylamino-3 propyl)-1 [(éthylène dioxy)-2,2 propyl]-3 indole

L'alcoylation directe des amines primaires par les halogénures d'alcoyle aboutit souvent à des amines tertiaires. Différentes méthodes ont été préconisées pour préparer les amines secondaires en série indolique.

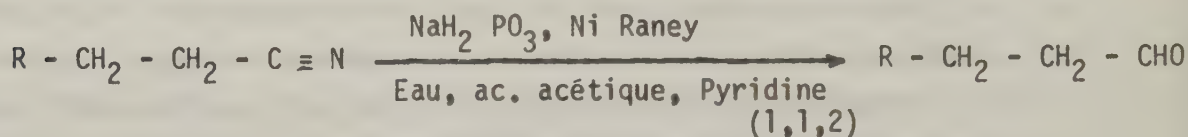
a) La benzylation de l'amine primaire par amination réductrice en présence d'aldéhyde benzoïque conduit à une amine secondaire II que l'on alcoyle. Par hydrogénéolyse en présence de Pd/C , on revient à une amine secondaire mais de structure IV (12, 18) :





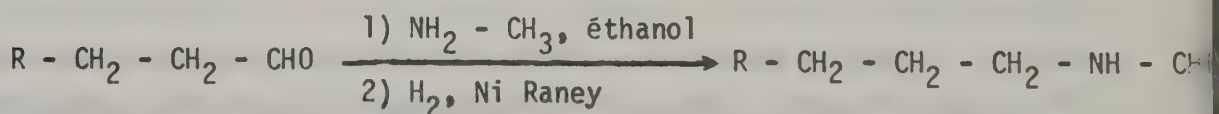
b) Une voie plus détournée consistait dans le cas présent :

- à réduire le nitrile 25 en aldéhyde par l'hypophosphite de sodium hydraté en présence de nickel de Raney selon le mode opératoire indiqué par O. G. BACKEBERG et B. STASKUN (83).

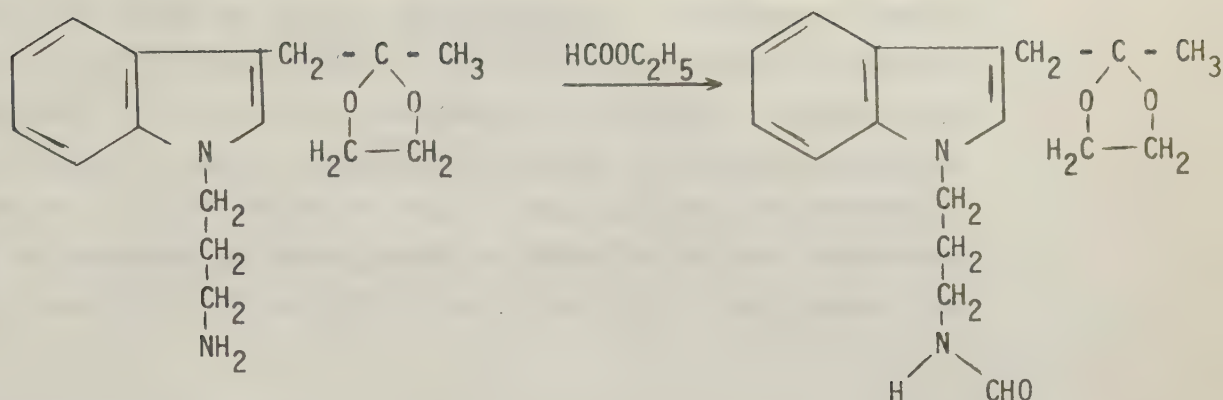


Dans cette réaction, on emploie une quantité importante de catalyseur : de 1/3 à 1/2 le poids du nitrile. Le rendement très intéressant en série aromatique est moindre en série aliphatique.

- Puis par réduction aminatrice en présence de méthylamine, il était possible d'aboutir à l'amine secondaire souhaitée :

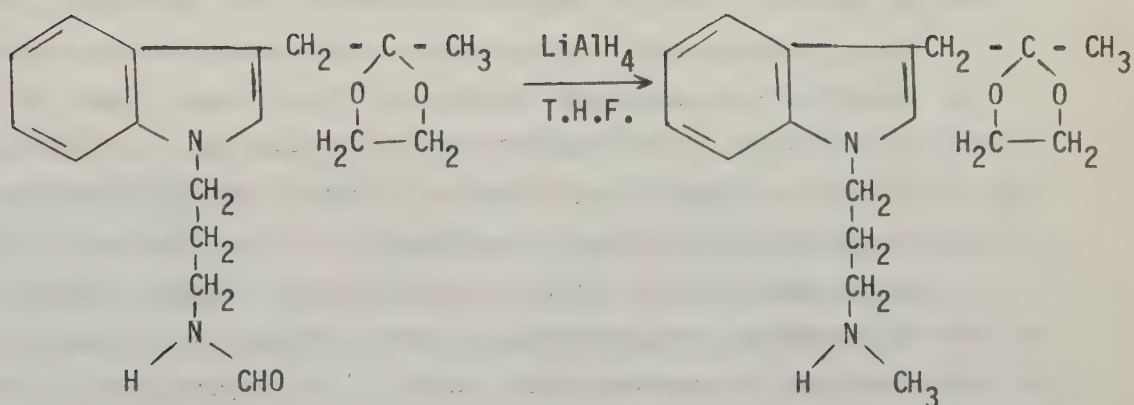


c) Nous avons préféré formyler l'amine primaire 26 et réduire l'amide obtenu 27 par l'hydrure de lithium et d'aluminium (84). Les agents de formylation couramment utilisés sont le formiate d'éthyle : HCOOC_2H_5 (8) ou l'anhydride mixte formique et acétique HCOOCOCH_3 (37)



26

27



27

28

Nous avons employé le formiate d'éthyle (P.E. : 68°). L'ester sert en même temps de solvant de réaction.

La réaction est complète au bout de 16 heures de reflux, comme on peut le vérifier par l'analyse spectrophotométrique infra-rouge. On observe la disparition des bandes de vibration de valence du NH_2 à 3460 et 3370 cm^{-1} , l'apparition de bandes à 3430 et 3320 cm^{-1} (NH) et à 1665 cm^{-1} (C = O). Après distillation de l'excès de formiate d'éthyle et de l'alcool

formé, on procède à la réduction de l'amide en amine par l'hydrure double de lithium et d'aluminium. On opère dans le T.H.F. en refroidissant pendant l'addition de l'hydrure puis on porte à ébullition et on maintient sous reflux pendant deux heures. Après destruction de l'excès d'hydrure et extraction par l'éther en milieu alcalin, on isole l'amine secondaire par distillation en cornue, avec un rendement de 85 %. Le sel obtenu avec l'acide maléique est également un maléate acide.

4) Hydrolyse alcaline du nitrile : obtention de l'acide $\left\{ \left[(\text{éthylène dioxy})-2,2 \text{ propyl} \right] -3 \text{ indolyl-1} \right\} -2 \text{ propionique}$

L'hydrolyse du nitrile en acide carboxylique avec départ d'ammoniac se fait en solution aqueuse renfermant 10 % de potasse. On maintient sous reflux pendant trois heures. On observe la disparition progressive du nitrile et la solubilisation de l'acide sous forme de sel. En fin de réaction, le milieu est absolument limpide et incolore. L'acide est libéré par l'acide acétique N et extrait par l'éther éthylique. Par concentration de la phase organique sous vide, l'acide se prend en masse ; on le purifie par recristallisation dans l'éther isopropylique. La pureté du produit a été vérifiée par dosage potentiométrique en milieu hydroalcoolique. On emploie de la soude 0,1 N comme agent de titration.

Nous venons d'indiquer dans ce chapitre les diverses méthodes qui nous ont permis de substituer sélectivement l'azote hétérocyclique du $\left[(\text{dioxolanne-1,3})-2 \text{ propyl} \right] -3 \text{ indole}$. Nous exposerons dans le second chapitre la préparation des cétones correspondantes.

B - PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I

CETALISATION DE L'(OXO-2 PROPYL)-3 INDOLE

-(éthylène dioxy)-2,2 propyl -3 indole 5

Dans un tricol rodé de deux litres, équipé d'un agitateur, d'un Dean-Stark surmonté d'un réfrigérant à reflux, dissoudre 86,5 g (0,5 mole) d'(oxo-2 propyl)-3 indole dans un litre de benzène sec. Ajouter 43,4 g (0,7 mole) d'éthylène glycol et 2 g d'acide p. toluène sulfonique. Porter à ébullition et maintenir 4 heures sous reflux. On recueille 9 cm³ d'eau. Après léger refroidissement, verser peu à peu la solution dans une grande fiole renfermant 700 ml de solution aqueuse de carbonate de sodium à 20 % et 500 ml d'eau. Soumettre à une vive agitation, filtrer et laver le résidu par une solution benzénique chaude (le cétal ayant tendance à cristalliser à froid). L'extractum benzénique est lavé jusqu'à neutralité à l'eau distillée puis séché sur sulfate de sodium anhydre. Distiller le solvant par le bain-marie rotatif sous-vide et reprendre le résidu par du chlorure de méthylène. Purifier par distillation en cornue (sous vide de 0,1 mm de Hg). P.E. : 175-180°. On recueille 92,8 g. Par recristallisation dans l'éther isopropylique, on obtient en premier jet 83 g et après concentration du solvant 4,3 g soit finalement 87,3 g.

Rendement : 80,4 %. F_K : 105°C

ANALYSE : $C_{13}H_{15}NO_2$: 217,25

% Calculé	C : 71,86	H : 6,96	N : 6,45	O : 14,73
% Trouvé	71,86	6,98	6,60	

CHAPITRE II

SUBSTITUTION DE L'AZOTE INDOLIQUE

I - DERIVE METHYLE

- Méthyl-1 [(éthylène dioxy)-2,2 propyl]-3 indole 6

Un flacon rodé d'Erlenmeyer de 500 cm³ est équipé d'une ampoule à chlorure de calcium. On y verse 21,7 g (0,1 mole) de cétal 5 que l'on dissout dans 200 cm³ de D.M.F. anhydre. Après avoir placé l'Erlenmeyer dans un bain d'eau et glace, on soumet à une vive agitation et on ajoute peu à peu 7,2 g (0,15 mole) d'hydrure de sodium à 50 % (préalablement lavé au benzène sec pour éliminer l'huile minérale). Dès cessation du dégagement d'hydrogène (30 minutes), on introduit par petites portions 21,3 g soit 9,3 cm³ (0,15 mole) d'iodure de méthyle. Il se forme rapidement un trouble puis un précipité d'iodure de sodium. La suspension est maintenue sous forte agitation pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est alors versé sur glace pour détruire l'excès d'hydrure et on extrait à l'éther éthylique (3 x 50 cm³). La phase organique lavée à l'eau distillée (3 x 100 cm³) est séchée sur sulfate de sodium. Par distillation en cornue sous vide de 0,1 mm, on recueille à 160-170°, 22 g d'une huile jaune foncé incristallisable ; rendement : 95 %.

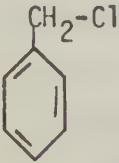
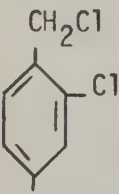
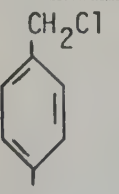
II - DERIVES BENZYLES

- (Chloro-4 benzyl)-1 [(éthylène dioxy)-2,2 propyl]-3 indole 10

Dans un Erlenmeyer rodé de 250 cm³, muni d'une prise de vide et surmonté d'une garde à chlorure de calcium sec, on verse une solution de 2,17 g (0,01 mole) de 5 dans 50 ml de D.M.F. anhydre. On ajoute en maintenant sous agitation 0,63 g d'hydruure de sodium à 50 % (soit un excès de 30 %). Après 10 minutes de contact, on verse 1,93 g (0,012 mole) de chloro-4 chlorure de benzyle. On admet un lent courant d'azote (préalablement séché par passage sur chlorure de calcium) dans le milieu. Celui-ci est maintenu 4 heures à 50° (température du bain) sous agitation magnétique. L'opération terminée, on dilue avec de l'eau et on extrait à l'éther éthylique (2 x 30 cm³). La phase organique lavée et séchée est débarrassée de son solvant sous vide. Le résidu est purifié par distillation en cornue (Eb : 220-230/0,1). On obtient 3,2 g d'une huile épaisse qui se prend en masse au contact de l'éther isopropylique. Le cétal est recristallisé dans 10 cm³ de ce solvant. Rendement final : 94 %. F_K : 82°.

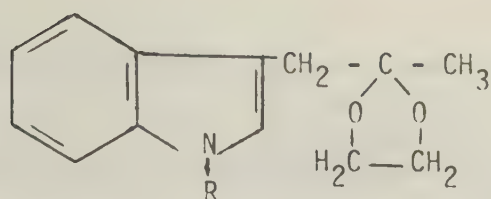
TABLEAU II

DERIVES HALOGENES CONDENSES SUR L'AZOTE DU [(DIOXALANNE-1,3 YL)-2 PROPYL]-3 INDOLE

Formule développée	Formule brute	P.M.	P.F.	P.E.	Densité à 20°	n _D ²⁰
<chem>CH3I</chem>	<chem>CH3I</chem>	141,94	66	42,5 ₇₆₀	2,279	1,538
	<chem>C7H7Cl</chem>	126,59	39	179 ₇₆₀	1,10	1,539
	<chem>C7H6ClF</chem>	144,57				
	<chem>C7H6Cl2</chem>	161,03	17	217 ₇₆₀	1,269	1,553
	<chem>C7H6Cl2</chem>	161,03	31	222 ₇₆₀		
	<chem>C8H9ClO</chem>	156,61		120 ₁₅	1,159	1,553
(1) <chem>OCH3</chem>						

(1) Le méthoxy-4 chlorure de benzyle a été préparé par action du chlorure de thionyle sur l'alcool correspondant (106). Eb/15 mm : 116-117°. Rendement : 43 %

TABLEAU III - CETALS N-BENZYLES



N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
							Calculé		Trouvé
6	CH ₃	C ₁₄ H ₁₇ NO ₂	231,28	95	160-170		C	72,70	72,83
							H	7,41	7,47
							N	6,05	6,01
							O	13,84	
7		C ₂₀ H ₂₁ NO ₂	307,37	78		52 (a)	C	78,15	78,47
							H	6,89	6,95
							N	4,55	4,56
							O	10,41	
8		C ₂₀ H ₂₀ NO ₂ F	325,37	93	200-210				
9		C ₂₀ H ₂₀ NO ₂ Cl	341,82	90	220-230		C	70,26	70,34
							H	5,90	5,88
							N	4,10	4,06
							O	9,36	
10		C ₂₀ H ₂₀ NO ₂ Cl	341,82	94	220-30	82 (a)	C	70,26	70,27
							H	5,90	5,92
							N	4,10	3,98
							O	9,36	
							Cl	10,37	

N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
								Calculé	Trouvé
22		$C_{21}H_{23}NO_3$	337,40	89	210-220	80 (a)	C H N O	74,75 6,87 4,15 14,23	74,5 6,7 4,2

Solvant de recristallisation :

(a) : éther isopropylique

III - DERIVES N-PHENYLES

a) Préparation des dérivés iodés

- Chloro-2 iodobenzène (87)

Dans un Erlenmeyer de 500 cm³, on dissout 25,5 g (0,2 mole) de chloro-2 aniline dans 28 cm³ (1 mole) d'acide sulfurique de densité 1,83, préalablement dilué par 100 cm³ d'eau. Le sulfate de chloro-2 aniline se prend immédiatement en masse. Le précipité est refroidi par un bain de glace + sel et maintenu sous agitation magnétique. Dès que la température atteint 0°, une solution de 14,4 g (0,2 mole) de nitrite de sodium dans 70 cm³ d'eau est versée en 20 minutes, à l'aide d'un entonnoir plongeant dans le milieu. On maintient le milieu entre 0 et 5°, au besoin en ajoutant un peu de glace. Le sel de diazonium se dissout au fur et à mesure de sa formation. La solution rougit légèrement à la fin de l'addition du nitrite. On arrête l'addition après obtention d'une réaction positive immédiate avec le papier iodoamidonné. La solution est alors filtrée à l'aide d'un entonnoir muni d'un coton hydrophile sur un erlen de 1000 cm³. Par une ampoule, on verse en 10 minutes une solution de 40 g d'iodure de potassium dans 40 cm³ d'eau. Il se produit un violent dégagement d'azote et une huile rougeâtre se sépare du milieu réactionnel qui est agité jusqu'à retour à la température ambiante. L'huile est séparée par décantation et extraction au chlorure de méthylène. On procède alors à un entraînement à la vapeur en milieu alcalin (12 cm³ de lessive de soude). La phase organique distillée est extraite au chlorure de méthylène et séchée sur sulfate de sodium anhydre. Après filtration, on purifie par rectification sous 0,1 mm de Hg (température du bain d'huile : 80°) - (Litt. (87) : 109-110° sous 16 mm). On recueille 34,1 g d'un liquide incolore. Rendement : 74 %. d²⁷ : 1,93. Ce produit rougit assez rapidement. Il faut le conserver à l'abri de la lumière.

- Nitro-2 iodobenzène (88)

Dans un tricol de 1000 cm³ équipé d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant, on dissout 27,6 g (0,2 mole) de nitro-2 aniline dans 40 cm³ d'acide sulfurique à 66° (1,44 mole) préalablement dilué par 100 ml d'eau. La solution est refroidie rapidement par un mélange glace-sel entre 0 et 5°. Le sulfate se prend en masse. On ajoute alors en 10 minutes une solution de 14,4 g de nitrite de sodium dans 70 cm³ d'eau en agitant vivement. Peu à peu, la solution s'éclaircit. On laisse revenir à température ambiante et on filtre sur un entonnoir muni d'un coton hydrophile. La solution claire est alors versée peu à peu dans un Erlenmeyer contenant 60 g d'iodure de potassium dans 100 cm³ d'eau : il se produit un vif dégagement d'azote et le nitro-2 iodobenzène précipite sous forme d'une pâte jaune-brun. Après cessation du dégagement d'azote, on filtre sur verre fritté et lave à quatre reprises avec 50 cm³ d'eau. Le dérivé iodé est mis à sécher pendant deux jours sous vide en présence de chlorure de calcium. Il recristallise de l'alcool isopropylique sous forme de fines aiguilles.

F_K : 53° [Litt (88) : 54°]

Rendement : 90 %.

TABLEAU IV - CONSTANTES PHYSIQUES DES DERIVES IODES ET DES AMINES CORRESPONDANTES

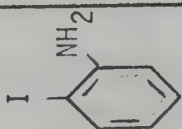
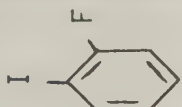
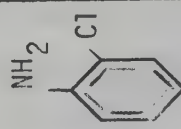
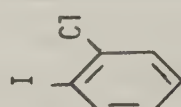
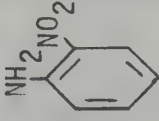
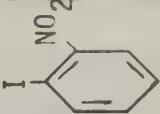
Amines	P.M.	P.F.°C	P.E.°C	Densité à 20°	Dérivés iodés	P.M.	P.F.°C	P.E.°C	Densité	Rdt
	93,13	6,3	182-185	1,022		204,01	- 31	188 75 ₁₀	1,83	76
	111,12	1	130,5	1,17		222	- 27	183 67 ₁₁	1,95	
	111,12	28,5	174,5	1,15		222		189-191		
	127,57	- 14	209-211	1,21		238,46		235	1,93 (27°)	81

Tableau IV

Amines	P.M.	P.F.°C	P.E.°C	Densité à 20°	Dérivés iodés	P.M.	P.F.°C	P.E.°C	Densité	Rdt
 Cl	127,57	72,5	232	1,43		238,46	57	227	1,88 (57°)	
	123,16	55-58	243	1,87		234,04	50-52	237		
	138,13	146-148	332	1,42		249,01	169* (c)	289 160 ₂₀		85
	138,13	69-71	284	1,44		249,01	53* (b)	289		90

* Point de Fusion pris sur banc de Kofler.

b) Phénylation

- Phényl-1 [(éthylène dioxy)-2,2 propyl]-3 indole 22

Dans un réacteur de 2000 cm³ à trois tubulures, pourvu d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant surmonté d'une garde à chlorure de calcium, on introduit successivement 21,7 g (0,1 mole) de céta 5, 40,80 g (0,2 mole) d'iodobenzène fraîchement distillé, 400 cm³ de bromobenzène. Dès dissolution, on ajoute 100 g de carbonate de potassium finement pulvérisé et 55 g de poudre de cuivre. Le mélange est agité et chauffé à l'ébullition. Le reflux est ensuite maintenu pendant 36 heures. Après filtration à chaud sur Büchner et lavages avec 400 cm³ de chlorure de méthylène, on chasse les solvants au bain-marie rotatif sous vide. Le bromobenzène distille vers 100° au vide de la trompe à eau. Après le départ de l'excès d'iodobenzène à 50°, sous 0,1 mm de Hg, le résidu noirâtre est distillé (Eb. : 210-215°) ; il pèse 27,9 g (rendement : 95 %). Huile jaune-pâle, limpide, épaisse.

- (Méthoxy-4 phényl)-1 [(éthylène dioxy)-2,2 propyl]-3 indole 27

Dans un réacteur de 500 cm³ à trois tubulures, muni d'un dispositif d'agitation mécanique et d'un réfrigérant surmonté d'un tube à chlorure de calcium, on verse une solution de 3,26 g (0,015 mole) de céta 5 dans 60 cm³ d'anisole. On ajoute 7,02 g (0,03 mole) d'iodoanisole, 8 g de poudre de cuivre et 15 g de carbonate de potassium anhydre. Le mélange est maintenu sous agitation et à reflux pendant 5 jours. On sépare alors la phase organique par filtration. Après un lavage soigneux du précipité au chlorure de méthylène (100 cm³), on évapore les solvants sous vide. Par distillation en cornue, on récupère d'abord vers 160° (sous 10 mm) 5 g d'iodo-anisole puis à 220-230° sous 0,1 mm de Hg, 4,55 g de céta 5 substitué. L'huile épaisse recueillie est recristallisée

d'un mélange d'alcool éthylique et d'éther isopropylique (1/1). F_K : 77°.

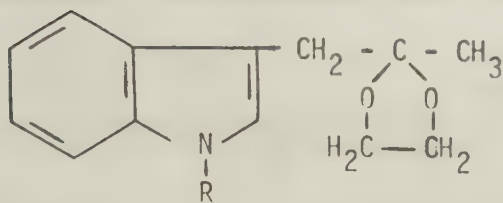
- (Amino-2 phényl)-1 [(éthylène dioxy)-2,2 propyl]-3 indole 20

Dans une fiole à hydrogèner de 500 cm³, on introduit 3,39 g (0,01 mole) de (nitro-2 phényl)-1 [(dioxolanne-1,3 yl)-2 propyl]-3 indole (18) et 80 cm³ d'acétate d'éthyle. On porte la température à 60° pour dissoudre, puis on laisse revenir à température ambiante. On hydrogène à pression atmosphérique en présence de 400 mg de Pd/C à 5 %. La réaction est complète au bout de deux heures (720 ml d'H₂). Après filtration sur papier et lavages à l'acétate d'éthyle (80 cm³), on distille le solvant au rotavapor sous vide. La distillation en cornue à 210-220°/0,1 mm fournit 3 g d'amine. (rendement : 96 %) sous forme d'une masse vitreuse qui cristallise de l'éther isopropylique. Rendement : 87 %. F_K : 90°.

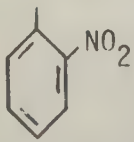
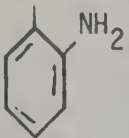
- (Amino-4 phényl)-1 [(éthylène dioxy)-2,2 propyl]-3 indole 21

Dans un ballon rodé de 500 ml, on introduit 6,75 g (0,02 mole) du cétal 5. On dissout ce dérivé nitré dans 200 cm³ de méthanol. Il faut chauffer légèrement sur bain d'eau. Après avoir ajouté 300 mg de Palladium sur charbon à 5 %, on agite la suspension et on verse en 10 minutes 1,8 g (+ 50 %) de borohydrure de sodium. On observe la décoloration progressive de la solution. Après un contact d'une heure sous agitation, on filtre la suspension sur papier et on lave soigneusement le palladium par le méthanol. Après évaporation du solvant, on distille l'amine (Eb./0,1 : 210-220°). On recueille 6 g. L'amine est dissoute dans 80 cm³ d'éther isopropylique. Elle cristallise sous forme de fines aiguilles blanches : 5,5 g. (Rendement final : 91 %). F_K : 123°.

TABLEAU V - CETALS N-PHENYLES



N°	R	Temps de réaction	Formule brute	P.M.	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
									Cal.	Tr.
22		40 h	$C_{19}H_{19}NO_2$	293,35	95	210-215		C H N O	77,79 6,53 4,77 10,91	77,51 6,58 4,73
23		48 h	$C_{19}H_{18}NO_2F$	311,34	84	230-240	95 (a)	C H N O F	73,29 5,83 4,50 10,28 6,10	73,37 5,78
24		48 h	$C_{19}H_{18}NO_2F$	311,34	95	230-240	74 (a)	C H N O F	73,29 5,83 4,50 10,28 6,10	73,08 5,85 4,50
25		45 h	$C_{19}H_{18}NO_2Cl$	327,80	85	230-240	122 (a)	C H N O Cl	69,61 5,53 4,27 9,76 10,82	69,72 5,51 4,28
26		48 h	$C_{19}H_{18}NO_2Cl$	327,80	85	230-240	105 (a)	C H N O Cl	69,61 5,53 4,27 9,76 10,82	70,01 5,58 4,27

N°	R	Temps de réaction	Formule brute	P.M.	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
									Cal.	Tr.
17		120 h	$C_{20}H_{21}NO_3$	323,38	88		77 (p)	C H N O	74,28 6,55 4,33 14,84	74,28 6,55 4,33 14,84
18		30 h	$C_{19}H_{18}N_2O_4$	338,35	70	240-250	130 (e)	C H N O	67,44 5,36 8,28 18,92	67,38 5,36 8,28 18,92
19		36 h	$C_{19}H_{18}N_2O_4$	338,35	83	240-250	142 (a)	C H N O	67,44 5,36 8,28 18,92	67,50 5,36 8,28 18,92
20			$C_{19}H_{20}N_2O_2$	308,37	87	210-220	90 (a)	C H N O	74,00 6,54 9,08 10,37	73,70 6,54 9,08 10,37
21			$C_{19}H_{20}N_2O_2$	308,37		210-220	123 (a)	C H N O	74,00 6,54 9,03 10,37	74,00 6,54 9,03 10,37

IV - CETALS A CHAINE DIALCOYLAMINOALCOYLE SUR L'AZOTE

- (diméthylamino-2 éthyl)-1 [(éthylène dioxy)-2,2 propyl]-3 in-
dole (22)

Dans un Erlenmeyer rodé de 1000 cm³, surmonté d'un tube de garde à chlorure de calcium, on introduit 33 g (0,15 mole) du cétal 5 dissous dans 200 cm³ de D.M.F. sec. La solution est soumise à une vive agitation et on forme le dérivé sodé par addition progressive de 9,4 g (0,15 mole + 30 %) d'hydrure de sodium à 50 % préalablement débarrassé de son huile. Après un contact de 15 minutes environ, on verse 17,8 g (0,15 mole + 20 %) de diméthylamino-1 chloro-2 éthane. La solution d'abord brune s'éclaircit rapidement et il apparaît un léger précipité blanc. Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 4 heures. Après addition de 100 cm³ d'eau glacée, la phase organique est extraite par l'éther (2 x 50 cm³). L'amine obtenue est séparée du cétal qui n'a pas réagi par l'acide acétique N (2 x 100 cm³). La phase aqueuse est alcalinisée par 80 cm³ de soude 3 N et l'amine extraite à l'éther (3 x 50 cm³). On rassemble les phases éthérées et on les lave à l'eau (3 x 50 cm³). La phase organique séchée sur sulfate de sodium anhydre, débarrassée du solvant, est distillée en cornue ; Eb/0,1 mm : 180-185°C. On recueille 34 g d'un liquide sirupeux jaune-pâle (Rendement : 79 %).

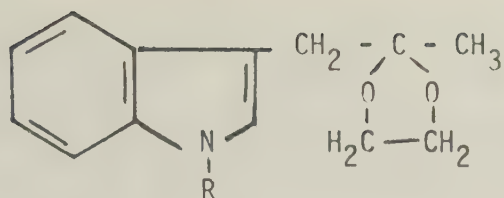
- Maléate du 22

On dissout 7,21 g (0,025 mole) dans 60 cm³ d'acétate d'éthyle. Sur la solution chaude, on verse 2,9 g (0,015 mole) d'acide maléique dissous dans 30 cm³ d'acétate d'éthyle. Par refroidissement et agitation, le maléate cristallise. On purifie le sel par dissolution et recristallisation dans le même solvant : 8,5 g. Rendement : 85 %. F_K : 123°.

TABLEAU VI
DIALCOYLAMINO-1 CHLOROALCANES

Chlorhydrates	P.M.	P.F.	Bases	P.M.	P.E.	Rdt %
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \quad \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{Cl}, \text{HCl} \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{H}_3\text{C} \end{array}$	144,05	200	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \quad \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{Cl} \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{H}_3\text{C} \end{array}$	107,58	55 ₅₀	86
$\begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_2 \quad \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{Cl}, \text{HCl} \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{H}_5\text{C}_2 \end{array}$	172,1	210	$\begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_2 \quad \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{Cl} \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{H}_5\text{C}_2 \end{array}$	135,64	70 ₅₀	91
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{N} \quad \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{Cl}, \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{H}_3\text{N} \end{array} \text{HCl}$	158,07	144	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \quad \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{Cl} \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{H}_3\text{C} \end{array}$	121,6	45 ₃₀	90

TABLEAU VII



(Dialcylamino-alcoyl)-1 [(éthylène dioxo)-2,2 propyl]-3 indoles

N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
							Calculé	Trouvé	
2		$C_{17}H_{24}N_2O_2$	288,38	79	180-185				
2a	" maléate acide	$C_{21}H_{28}N_2O_6$	404,45	84		123 (c)	C H N O	62,36 6,98 6,93 23,73	62,06 7,04 6,98
23		$C_{19}H_{18}N_2O_2$	316,43	93	180-185				
23a	" maléate acide	$C_{23}H_{32}N_2O_6$	432,5	85		105 (c)	C H N O	68,37 7,46 6,48 22,20	68,75 7,49 6,56
24		$C_{18}H_{26}N_2O_2$	302,41	91	180-190				

N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
								Calculé	Trouvé
24a	" maléate acide	$C_{22}H_{30}N_2O_6$	418,47	80		103 (c)	C	63,14	63,22
							H	7,23	7,17
							N	6,69	6,83
							O	22,94	

V - DERIVES DU (CYANO-2 ETHYL)-1 [(ETHYLENE DIOXY)-2,2 PROPYL]-3
INDOLE

- (Cyano-2 éthyl)-1[(éthylène dioxy)-2,2 propyl -3]indole 25

Dans un ballon tricol rodé de 250 cm³, équipé d'un réfrigérant à reflux, d'une ampoule à brome et d'un thermomètre plongeant, on dépose 14,52 g (0,066 mole) de cétal 5, 3,3 cm³ de solution méthanolique à 40 % de Triton B et 1000 cm³ de dioxanne. La solution est soumise à une vive agitation magnétique pendant que l'on verse doucement 7 g (8,7 cm³) d'acrylonitrile. La température s'élève à 45°. A l'aide d'un bain d'huile que l'on porte à 80-90°, on maintient sous reflux pendant deux heures. Puis la solution est abandonnée pendant 72 heures à température ambiante sous agitation. On neutralise alors exactement le catalyseur alcalin par l'acide acétique N. Après addition d'eau, le résidu qui se sépare est filtré sur verre fritté, puis lavé à l'éther éthylique. Après trois extractions avec 50 cm³ d'éther, les phases organiques rassemblées sont lavées et séchées sur sulfate de magnésium. On évapore le solvant au bain-marie sous vide et distille en cornue (Eb : 210-220°). Le nitrile recueilli est purifié par recristallisations dans le méthanol. Rendement : 82 %. F_K : 100°.

- (Amino-3 propyl)-1 [(éthylène dioxy)-2,2 propyl]-3 indole : 26

Dans un autoclave de 250 cm³, on introduit 10,8 g (0,04 mole) de nitrile 25, 100 cm³ de méthanol, 4 g de nickel de Rane W₂ fraîchement préparé et 8 cm³ d'ammoniac dissous dans 50 cm³ de méthanol. Après fermeture, on hydrogène sous 10 kg à 45°, pendant 6 heures. Dès refroidissement, on laisse s'échapper les gaz et sépare le catalyseur par filtration sur papier. Le méthanol est évaporé sous vide puis le résidu

traité par 100 cm³ d'éther en milieu alcalin. L'amine est extraite par 80 cm³ d'acide acétique N. La phase acide est alcalinisée par 50 cm³ de soude 3 N en présence de 100 ml d'éther. Après lavages à l'eau, on sèche la phase organique et distille sous 0,1 mm au bain d'huile. On recueille à 210-220° (température du bain) 8,8 g d'amine. Rendement : 80 %. C'est un liquide sirupeux jaune-pâle.

- Obtention du maléate (26 a)

On dissout 2,15 g (0,078 mole) d'amine 26 dans 10 cm³ d'acétate d'éthyle et 910 mg d'acide maléique dans 10 cm³ d'acétate d'éthyle. On mélange et porte sur le bain-marie. Le sel séparé par refroidissement est recristallisé dans le même solvant : 2,6 g. Rendement : 85 %.

F_K : 130°C.

- (Méthylamino-3 propyl)-1 [(éthylène dioxy)-2,2 propyl]-3 indole

27

Dans un ballon rodé de 250 cm³ surmonté d'un réfrigérant à reflux, on introduit 8,86 g (0,032 mole) d'amine primaire ²⁶ et 50 cm³ de formiate d'éthyle. La solution est maintenue sous un léger reflux pendant 16 heures. Une fois la réaction achevée, on chasse soigneusement les solvants au bain-marie sous vide. Sans distillation préalable, l'amide est dissoute dans 30 cm³ de T.H.F. Cette solution est versée peu à peu sur une suspension de 2,3 g d'hydruure de lithium et aluminium dans 60 cm³ de T.H.F. Le ballon est refroidi extérieurement pendant l'addition de l'amide. On porte ensuite à ébullition et on maintient sous reflux pendant 8 heures. L'opération terminée, l'excès d'hydruure est décomposé à froid par 1 cm³ d'acétate et 10 cm³ de NaOH N. On se débarrasse du précipité gélatineux par filtration. Après évaporation sous vide des solvants, la suspension est reprise par l'éther éthylique (3 x 50 cm³). La phase organique est ensuite acidifiée par 60 cm³ d'acide acétique N. Par alcalinisation de la phase aqueuse et traitement par l'éther (3 x 50 cm³), on sépare l'amine secondaire. Les phases étherées réunies sont lavées, séchées et évaporées. Le résidu huileux distille à 220-230°/0,1 (température du bain). On obtient 8,2 g, soit un rendement de 85 %.

- Formation du maléate (27 a)

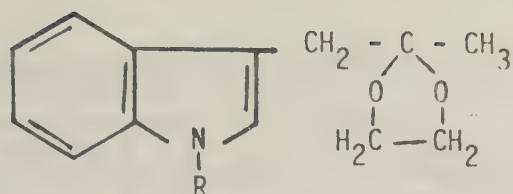
Après dissolution de 3,6 g (0,0125 mole) d'amine dans 10 cm³ d'acétate d'éthyle, on salifie par 1,45 g (0,0125 mole) d'acide maléique préalablement dissous dans 5 cm³ d'acétate d'éthyle. Après deux recristallisations dans le même solvant, on recueille 4,1 g de maléate (XXVIII a).

Rendement : 81 %. F_K : 132°.

- Acide $\left\{ \left[\text{(éthylène dioxy)-2,2 propyl} \right] \text{-3 indole} \right\} \text{-2 propionique } 29$

Dans un ballon rodé de 250 cm³, muni d'un réfrigérant, on introduit 15 g (0,055 mole) de nitrile 25 sur 100 cm³ de potasse aqueuse à 10 %. On maintient le mélange sous léger reflux pendant trois heures. L'ammoniac se dégage et peu à peu la solution s'éclaircit. On reprend par 100 cm³ d'acide acétique N en présence d'acétate d'éthyle. La phase organique est alcalinisée par 40 cm³ de soude 3 N. On réacidifie la solution alcaline par l'acide acétique N (2 x 80 cm³) et extrait par l'éther éthylique (3 x 50 cm³). L'extractum est lavé jusqu'à pH 6 et séché sur sulfate de sodium. On distille l'éther du filtrat et reprend le résidu par 30 cm³ d'éther isopropylique. L'acide cristallise à la température du laboratoire : 15,5 g. Rendement : 97 %. F_K : 108°.

TABLEAU VIII



Dérivés du (cyano-2 éthyl)-1 [(éthylène dioxo)-2,2 propyl -3] indole

N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
							Calculé	Trouvé	
25	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C} \equiv \text{N} \end{array}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$	270,32	82		100 (d)	C H N	71,09 6,71 10,36	71,19 6,68 10,40
26	$\begin{array}{c} \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$	274,35	80	210-230				
26α	" maléate	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$	390,42	85		130 (c)	C H N	61,52 6,71 7,17	61,56 6,70 7,14
27	$\begin{array}{c} \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{NH} - \text{CHO} \end{array}$	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$	302,37						
28	$\begin{array}{c} \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{H} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$	288,38	85	220-230				
28α	" maléate	$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$	404,45	81		132 (c)	C H N	62,36 6,98 6,93	62,11 6,94 6,90

N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
								Calculé	Trouvé
29	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$	289,32	97		108 (a)	C H N	66,42 6,62 4,84	66,49 6,69 4,80

CHAPITRE III

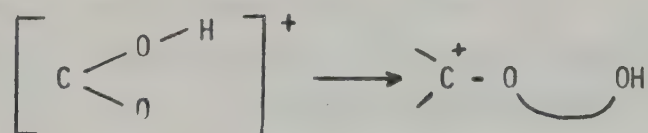
HYDROLYSE DES CETALS N-SUBSTITUES : OBTENTION DES CETONES

A - PARTIE THEORIQUE

De nombreuses études ont été faites sur la vitesse de formation et d'hydrolyse des acétals et des cétals (89, 90). D'une manière générale, on peut dire que les aldéhydes réagissent plus facilement que les cétones. Cependant, en série indolique, les cétals cycliques s'obtiennent avec un rendement quantitatif (29).

Il est connu que les cétals du propanediol se forment moins facilement que ceux de l'éthylène glycol (90). Par contre les dérivés gem. disubstitués du propanediol sont plus réactifs que le propanediol : les cétals du diméthyl-2,2 propane diol s'obtiennent même plus facilement que ceux de l'éthylène glycol. La réactivité du diéthyl-2,2 et du di-isopropyl-2,2 propanediol est comparable à celle de l'éthylène glycol.

L'étape déterminante dans la vitesse d'hydrolyse des cétals cycliques est celle de la rupture d'une des liaisons C - O du cétal pour former un ion carbonium comme indiqué dans l'équation.

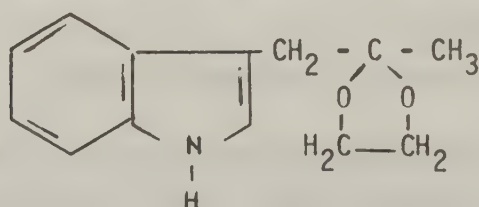


La structure de la cétone et du diol conditionne cette vitesse. On sait que les cétals du propane-diol s'hydrolysent plus rapidement que ceux de l'éthylène glycol (91) ; cependant, l'ordre est inversé pour les acétals (92). La substitution sur le carbone-2 augmente la stabilité

des cétals dans la série du propane diol. Par contre, plus la cétone est substituée, plus l'hydrolyse est rapide.

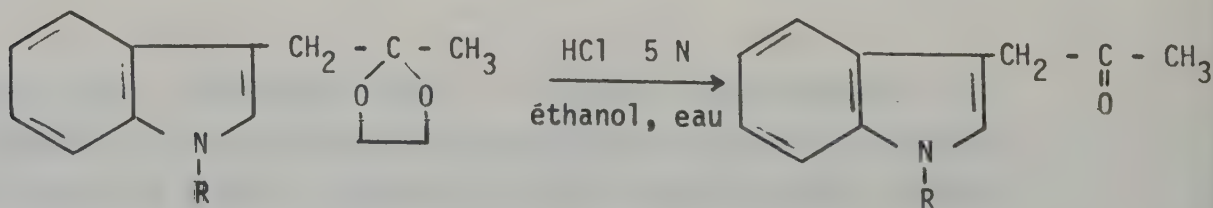
On admet couramment que l'hydrolyse des cétals nécessite une catalyse acide. Cependant certains cétals comme l'acétanal du diméthyl-2,2 propa-nediol (89) s'hydrolysent par simple chauffage dans un mélange dioxanne-eau.

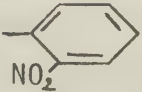
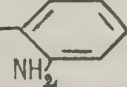
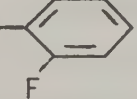
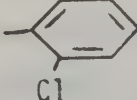
Bien que le cycle dioxolanne s'ouvre moins facilement que le cycle dioxanne, on pourrait penser au premier abord, du fait de la présence d'un groupement indolyl-méthyle, que l'hydrolyse du cétal 5 serait aisée. En fait, au cours du traitement par l'acide acétique 5 N des différents



cétals synthétisés, nous avons remarqué qu'ils ne s'hydrolysaient pas dans cet acide. Ceci nous a d'ailleurs permis l'isolement des cétals possédant sur l'azote indolique des chaînes amino-alcoyles.

L'hydrolyse de tous les cétals a été réalisée en milieu chlorhydrique (pH 1 à 2). Nous avons noté que la réaction est plus ou moins rapide suivant la nature des substituants présents sur l'azote. Les cétals N-phénylés apparaissent plus stables (et notamment le (chloro-2 phényl)-1) que les cétals N-dialyalcolamino-alcoyle.



N°	R	N°	R
30	CH ₃	42	
31		43	
32	- CH ₂ - 	44	
33	- CH ₂ - 	45	
34	CH ₂ - 	46	- CH ₂ - CH ₂ - N $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$
35	- CH ₂ - 	47	- CH ₂ - CH ₂ - N $\begin{matrix} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$
36		48	- CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - N $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$
37		49	- CH ₂ - CH ₂ - C $\equiv$ N
38		50	- CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - NH ₂
39		51	- CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - NH - CH ₃
40		52	CH ₂ - CH ₂ - COOH
41			

En général, la réaction a été conduite en milieu alcoolique en présence d'acide chlorhydrique 5 N à raison de 20 cm³ pour 0,1 mole de cétal. La très faible solubilités des cétales 17 et 18 (nitro-2 et nitro-4 phényl)-1 dans l'alcool impose l'emploi d'un autre solvant : l'acétate d'éthyle. Les cétales possédant une fonction amine peuvent être hydrolysés en milieu aqueux.

La solution est maintenue à 80° au bain-marie pendant 20 à 30 minutes. Néanmoins pour certaines cétones plus facilement polymérisables ou instables, il est préférable de maintenir en contact à la température du laboratoire et même d'opérer en milieu HCl 3 N. Dans le cas du dérivé 26 (cyano-2 éthyl)-1, l'hydrolyse ne porte que sur le cétal. On observe bien la bande de vibration de valence correspondant au nitrile vers 2450 cm⁻¹.

Le passage à la cétone se remarque aisément par l'intense coloration rougeâtre que prend la solution d'abord jaune. Quelques cétones ont pu être purifiées par cristallisation dans des solvants comme le méthanol, l'éthanol ou l'éther (voir au Tableau VIII) mais la plupart se présentent sous forme d'huiles visqueuses jaunes, incristallisables ; elles seront purifiées par formation de semicarbazones, suivie d'une hydrolyse. Les cétones sont assez instables ; elles rougissent rapidement à l'air et se polymérisent : c'est le cas en particulier du dérivé méthylé à l'azote, 30. Même les produits cristallisés comme le phényl-1, 36 ou le (fluoro-4 phényl)-1, 38 se colorent et deviennent visqueux à la longue. Seuls les dérivés nitrés apparaissent très stables.

Les cétones possédant une chaîne à fonction amine sur l'azote indolique ont été analysées sous forme de sels cristallisés : maléates ou citrates ; la salification n'améliore guère leur stabilité : elles se colorent en surface et s'altèrent avec le temps.

Il semble donc que la substitution de l'azote de l'(oxo-2 propyl)-3 indole nuit à la stabilité de la cétone et ceci d'autant plus que le caractère électrodonneur du substituant est plus marqué.

B - PARTIE EXPERIMENTALE

- Méthyl-1 (oxo-2 propyl)-3 indole, 30

Dissoudre 23,1 g (0,1 mole) du cétal 6 dans 100 cm³ d'éthanol. Verser dans un ballon rodé de 250 cm³. Ajouter 20 cm³ d'acide chlorhydrique 5 N et chauffer sous léger reflux pendant 15 minutes. Chasser l'alcool sous vide. Après neutralisation par une solution à 20 % de carbonate de sodium, extraire l'huile par l'éther éthylique. Laver soigneusement les phases étherées rassemblées pour éliminer le glycol. Filtrer la solution séchée sur Na₂SO₄ et évaporer l'éther. Par distillation, on obtient 16,1 g d'une huile jaune qui ne cristallise pas.

Eb/0,1 : 155-160° Rendement : 91 %.

Analyse : C₁₂H₁₃NO (187,23)

Calculé %	C : 76,97	H : 7,00	N : 7,48	O : 8,54
Trouvé %	76,48	6,86	7,40	

- (Cyano-2 éthyl)-1 (oxo-2 propyl)-3 indole, 49

Dissoudre 2,7 g (0,01 mole) de cétal 26 dans 60 cm³ d'alcool à 95°. Ajouter 2 cm³ d'acide chlorhydrique 5 N. Laisser en contact à froid pendant deux heures. Extraire par l'éther après distillation de l'alcool et neutralisation exacte par NaOH N. La cétone distille vers 220°/0,1 (température du bain d'huile). On recueille 2 g d'un liquide jaune-citron.

Rendement : 88,5 %.

Analyse : $C_{14}H_{14}N_2O$: 226,27

Calculé %	C : 74,31	H : 6,24	N : 12,38	O : 7,07
Trouvé %	74,43	6,20	12,33	

- (diéthyl amino-2 éthyl)-1 (oxo-2 propyl)-3 indole, 47

a) Base

Après dissolution de 13 g (0,0041 mole) de cétal 24 dans 80 ml d'une solution hydroalcoolique, on ajoute 11 cm³ d'acide chlorhydrique 5 N. On maintient pendant 30 minutes au bain-marie. L'alcool est distillé au rotavapor, puis la phase organique est alcalinisée par 50 cm³ de soude N en présence d'éther éthylique. L'extractum éthéré est séché, concentré sous vide et distillé en cornue vers 170°/0,1. On obtient 10,4 g d'amine (huile jaune foncé). Rendement : 95 %.

b) Formation du Citrate

On dissout 2,7 g (0,01 mole) de cétone dans 20 ml d'un mélange acétate d'éthyle/éthanol (2/1). On verse la cétone sur une solution chaude de 2,10 g (0,01 mole) d'acide citrique dans le même mélange. Après repos de quelques jours à la température du laboratoire, le sel cristallise. On obtient 4 g que l'on recristallise dans le même couple de solvants.

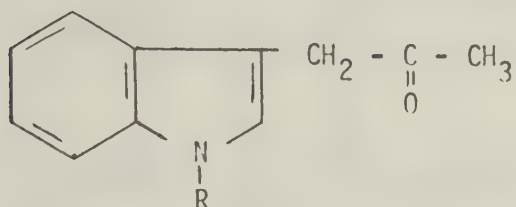
Rendement : 83 %.

F_K : 106.

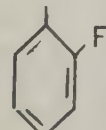
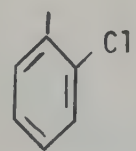
Analyse : $C_{17}H_{24}N_2O_7$, $C_6H_8O_7$ (464,50)

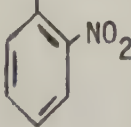
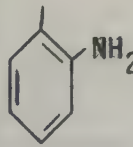
Calculé %	: C : 59,47	H : 6,94	N : 6,03	O : 27,56
Trouvé %	59,71	7,05	6,06	

TABLEAU IX - CETONES SUBSTITUEES SUR L'AZOTE



N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
							Calculé		Trouvé
30	CH ₃	C ₁₂ H ₁₃ NO	187,23	91	150-160		C	76,97	76,48
							H	7,00	6,86
							N	7,48	7,40
							O	8,55	
31		C ₁₈ H ₁₇ NO	263,34	85	200-210		C	82,10	81,53
							H	6,51	6,48
							N	5,32	5,23
							O	6,07	
32		C ₁₈ H ₁₆ NOF	281,32	89	200-210		C	76,84	75,58
							H	5,73	5,44
							N	4,98	5,14
							O	5,69	
							F	6,75	6,90
33		C ₁₈ H ₁₆ NOCl	297,77	97	220-230		C	72,60	72,36
							H	5,42	5,51
							N	4,70	4,66
							O	5,37	
							Cl	11,91	
34		C ₁₈ H ₁₆ NOCl	297,77	96	220-230		C	72,60	72,43
							H	5,42	5,47
							N	4,70	4,68
							O	5,37	
							Cl	11,90	

N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
							Calculé		Trouvé
35		$C_{18}H_{19}NO_2$	281,34	80	220-230		C	76,84	
							H	6,81	
							N	4,98	
							O	11,37	
36		$C_{17}H_{15}NO$	249,30	88	190-200	73 (a)	C	81,90	81,71
							H	6,06	5,98
							N	5,62	5,62
							O	6,42	
37		$C_{17}H_{14}NOF$	267,29		210-220		C	76,38	76,66
							H	5,28	5,22
							N	5,24	5,19
							O	5,99	
							F	7,11	
38		$C_{17}H_{14}NOF$	267,29	55		55-58 (a)	C	76,38	76,36
							H	5,28	5,32
							N	5,24	5,21
							O	5,99	
							F	7,11	
39		$C_{17}H_{14}NOCl$	283,75		210-220		C	71,95	72,31
							H	4,97	5,00
							N	4,94	4,81
							O	5,64	
							Cl	12,49	

N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
							Calculé		Trouvé
40		$C_{17}H_{14}NOCl$	283,75	96	220-230		C	71,95	71,84
							H	4,97	4,96
							N	4,94	4,88
							O	5,64	
							Cl	12,49	
41		$C_{18}H_{17}NO_2$	279,32	94	230-240		C	79,39	79,64
							H	6,13	6,17
							N	5,01	4,86
							O	11,46	
42		$C_{17}H_{14}N_2O_3$	294,3	69	240-250	77 (a)	C	69,37	68,97
							H	4,79	4,71
							N	9,52	9,53
							O	16,32	
43		$C_{17}H_{14}N_2O_3$	294,3	85	240-250	90-92 (e)	C	69,37	69,23
							H	4,79	4,82
							N	9,52	9,46
							O	16,32	
44		$C_{17}H_{16}N_2O$	264,31	80	210-220		C	77,25	77,47
							H	6,10	6,05
							N	10,60	10,65
							O	6,05	
5		$C_{17}H_{16}N_2O$	264,31	70		135 (c)	C	17,25	76,93
							H	6,10	6,07
							N	10,60	10,56
							O	6,05	

N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
							Calculé	Trouvé	
46	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$	244,33	96	160-170				
46a	" maléate	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$	360,4	86		109 (c)	C H N O	63,32 6,71 7,77 22,20	63,62 6,73 7,87
47	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_5\text{C}_2 \quad \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$	272,38	95	170-175				
47a	" citrate	$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8$	464,50	83		106 (f')	C H N O	59,47 6,94 6,03 27,56	59,7 7,0 6,0
48	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$	258,38	89	185-190				
48a	" maléate	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$	374,45	84		78 (c)	C H N O	64,15 7,00 7,48 21,37	63,93 6,98 7,51

N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
							Calculé	Trouvé	
49	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C} \equiv \text{N} \end{array}$	$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$	226,27	88,5	220-230		C	74,31	74,43
							H	6,24	6,20
							N	12,38	12,33
							O	7,07	
50	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$	230,30	78	220-230		C	73,01	72,76
							H	7,88	7,95
							N	12,16	12,12
							O	6,95	
51	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{H} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$	244,33	56	220-230				
51a	" citrate	$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$	436,45	50		96-98 (e)	C	57,79	57,47
							H	6,47	6,43
							N	6,42	6,39
							O	29,32	
52	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$	245,27	72	220-230		C	68,55	68,61
							H	6,16	6,20
							N	5,71	5,67
							O	19,57	

CHAPITRE IV

CARACTERISATION DU CARBONYLE CETONIQUE

A - ETUDE THEORIQUE

I - FORMATION DE SEMICARBAZONES

Dans le but de confirmer la structure cétonique des différents produits hydrolysés et d'obtenir des dérivés cristallisés, nous avons préparé leurs semicarbazones.

On obtient un bon rendement en préparant le mélange réactionnel suivant :

Cétone.....	0,01 mole
Ethanol.....	20 cm ³
Chlorhydrate de semicarbazide.....	1,6 g à 2,2 g (0,015 à 0,02 mole)
Acétate de sodium.....	idem
Eau distillée.....	5 cm ³

A la solution éthanolique de la cétone, on ajoute la solution aqueuse de chlorhydrate de semicarbazide tamponnée par l'acétate de sodium. Le mélange est maintenu au bain-marie pendant 2 à 3 heures. Dans certains cas, nous avons préféré laisser en contact à la température du laboratoire pendant 5 à 6 heures. Certaines semicarbazones cristallisent par refroidissement prolongé du milieu ou par départ de l'alcool. On peut également amorcer la cristallisation par addition d'éther isopropylique. Les cristaux blancs sont essorés sur filtre en verre fritté, abondamment lavés à l'eau distillée, puis séchés pendant 24 heures à l'étuve à 80°. Cepen-

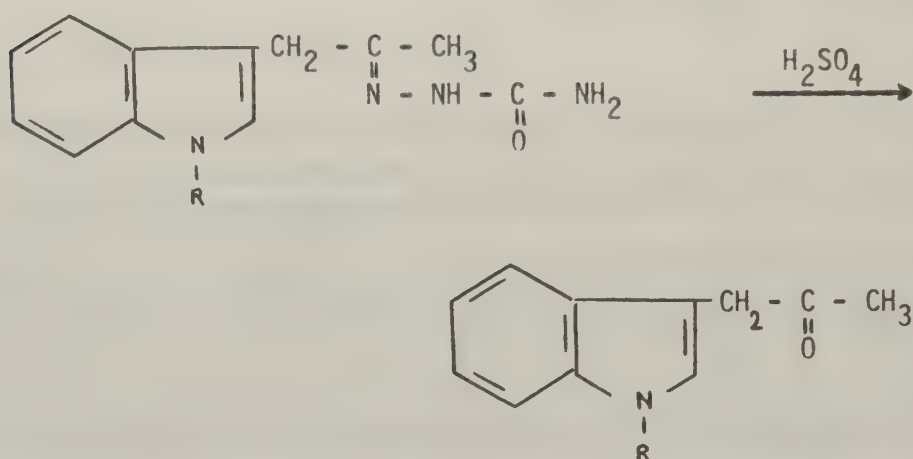
dant, on obtient un meilleur rendement en distillant l'alcool du mélange. La semicarbazone est alors extraite en milieu légèrement alcalin par l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée et séchée sur sulfate de sodium.

Les semicarbazones ont été purifiées par recristallisations dans l'alcool éthylique, l'acétate d'éthyle ou un mélange de ces deux solvants (voir Tableau IX a).

Dénomination	Poids moléculaire	F°C
Chlorhydrate de semicarbazide $\text{H}_2\text{N} - \text{HN} - \underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}} - \text{NH}_2, \text{HCl}$	111,54	175-185°
Acétate de sodium tri-hydraté $\text{CH}_3 - \text{COONa}, 3 \text{H}_2\text{O}$	136,08	58

II - HYDROLYSE DES SEMICARBAZONES

La formation de semicarbazones constitue une méthode pratique pour la purification des cétones. En effet l'hydrolyse acide permet de libérer le carbonyle. Celle-ci a été conduite en milieu acide sulfurique 7 N (soit H_2SO_4 concentré dilué au 1/5e). La réaction n'est complète qu'au bout d'un minimum de deux heures de chauffage et souvent il faut prolonger au delà de 3 heures.



Le mode opératoire suivi pour l'obtention du phényl-1 (oxo-2 propyl)-3 indole figure dans la partie expérimentale.

B - PARTIE EXPERIMENTALE

- Obtention de la semicarbazone du méthyl-1 (oxo-2 propyl)-3 indole, 30 a

Dans un ballon rodé de 100 cm³, déposer une solution de 4,8 g (0,0275 mole) de méthyl-1 (oxo-2 propyl)-3 indole, 30, dans 50 cm³ d'éthanol. Ajouter 5,8 g (0,055 mole) de chlorhydrate de semicarbazide et 5,8 g d'acétate de sodium dissous dans 15 cm³ d'eau. Maintenir sous léger reflux pendant deux heures au bain d'eau. Chasser l'alcool au bain-marie rotatif sous vide. La semicarbazone se prend en masse. Reprendre le contenu du ballon par de l'eau et verser sur un filtre en verre fritté. Après lavage soigneux à l'eau distillée, essorer complètement. Laisser sécher pendant 24 heures dans l'étuve à 80°C. Dissoudre dans 300 cm³ d'éthanol et concentrer à 100 cm³. Rendement : 5 g.

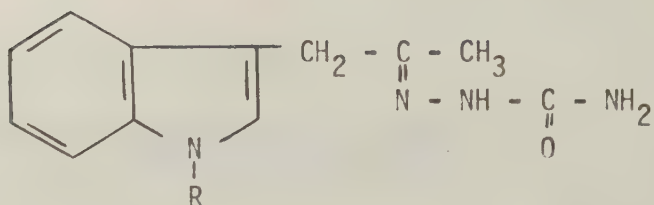
F_K : 213°. Recristalliser un petit échantillon : le point de fusion ne varie pas. Rendement : 76 %.

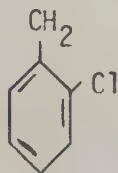
Analyse élémentaire : C₁₃H₁₆N₄O : 244,29

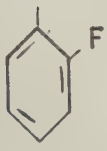
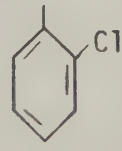
Calculé %	C : 63,91	H : 6,60	N : 22,93	O : 6,56
Trouvé %	64,18	6,68	22,82	

- Hydrolyse de la semicarbazone du phényl-1 (oxo-2 propyl)-3 indole

Dissoudre 3,06 g (0,01 mole) de semicarbazone 36a dans 30 cm³ d'acide sulfurique 7 N en présence de 5 cm³ d'alcool. Maintenir sous léger reflux pendant deux heures. Après refroidissement, neutraliser par 20 cm³ d'une solution de potasse à 50 % et extraire la cétone à l'éther éthylique. Distiller en cornue ; température du bain : 195-05/0,1. On recueille 2,2 g d'huile. Rendement : 88 %.



N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
							Calculé	Trouvé
30a	CH ₃	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O	44,9	76	213 (e)	C H N O	63,91 6,60 22,93 6,56	64,18 6,68 22,82
31a		C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O	320,40	75	175 (c) cap.	C H N O	71,23 6,29 17,49 4,49	71,00 6,52 17,42
33a		C ₁₉ H ₁₉ N ₄ OCl	354,76	65	168 (c)	C H N O Cl	64,32 5,39 15,79 4,51 9,98	64,58 5,40 15,85
34a		C ₁₉ H ₁₉ N ₄ O Cl	354,76	92	214 (e)	C H N O Cl	64,32 5,39 15,79 4,51 9,98	64,30 5,38 15,64
36a		C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O	306,36	90	204 (e)	C H N O	70,56 5,92 18,29 5,22	70,60 5,88 18,39

N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
							Calculé	Trouvé
37a		$C_{18}H_{17}N_4OF$	324,35	69	196 (c)	C H N O F	66,65 5,28 17,27 4,93 5,86	66,41 5,23 17,21
38a		$C_{18}H_{17}N_4OF$	324,35	60	197 (c)	C H N O F	66,65 5,28 17,27 4,93 5,86	66,49 5,25 17,36
39a		$C_{18}H_{17}N_4OCl$	340,8	73	161 (c)	C H N O Cl	63,43 5,03 16,44 4,69 10,40	63,36 4,96 16,36
40a		$C_{18}H_{17}N_4OCl$	340,8	72	204 (f)	C H N O Cl	63,43 5,03 16,44 4,69 10,40	63,11 4,98 16,45
3a		$C_{18}H_{17}N_5O_3$	351,36	70	218 (e)	C H N O	61,53 4,88 19,93 13,66	61,56 4,82 19,64

TROISIEME PARTIE

ETUDE DES DERIVES DE L'(OXO-2 PROPYL)-3 INDOLE

SUBSTITUES SUR L'AZOTE

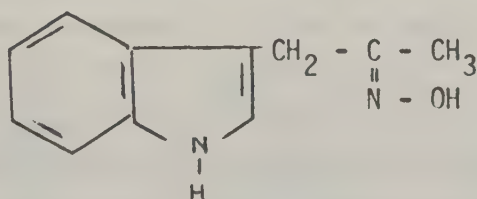
TROISIEME PARTIE

CHAPITRE I

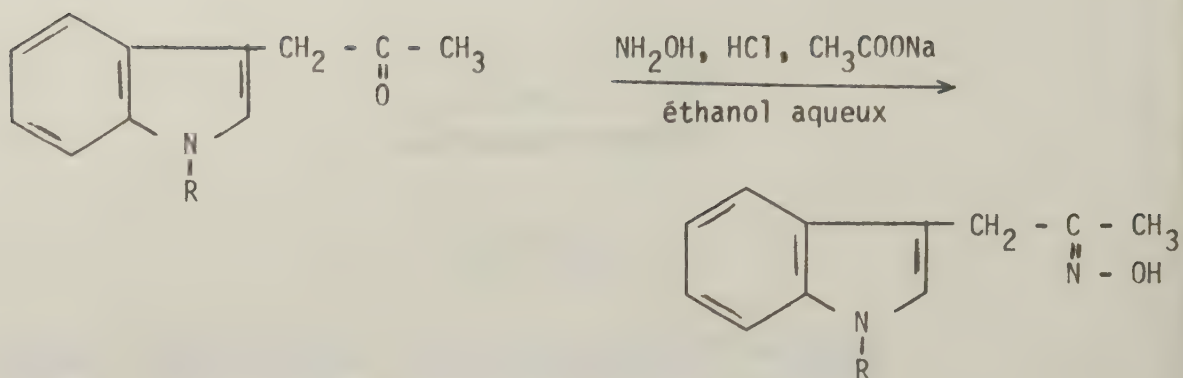
OBTENTION D'OXIMES DERIVEES DE L'(OXO-2 PROPYL)-3 INDOLE

A - PARTIE THEORIQUE

Quelques oximes dérivées de 1'(oxo-2 propyl)-3 indole ont été préparées en 1965 par COHEN et HEATH-BROWN (4). Ils font réagir le chlorhydrate d'hydroxylamine sur la cétone en milieu pyridinique, à température ambiante sous azote. Par cristallisation dans le benzène, ils obtiennent un rendement de 43,5 % en (hydroxyimino-2 propyl)-3 indole (F : 110-113°).



Nous avons obtenu les oximes des dérivés substitués à l'azote de 1'(oxo-2 propyl)-3 indole par action de l'hydroxylamine sur les cétones correspondantes. Cette réaction étant réversible, on opère en présence d'un excès d'hydroxylamine pour déplacer l'équilibre vers la droite. Si la vitesse d'oximation dépend de la structure de la cétone, elle dépend aussi dans une large mesure du pH du milieu réactionnel. Nous avons utilisé le chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'acétate de sodium.



N°	R	N°	R
53		61	
54		62	
55		63	
56		64	
57		65	
58		66	
59		67	
60		68	

L'oximation est moins complète quand on remplace l'acétate de sodium par du carbonate de potassium.

Le milieu réactionnel est porté au reflux léger sur bain d'eau pendant 2 à 3 heures. Cependant, dans le cas notamment du phényl-1 et du benzyl-1 (oxo-2 propyl)-3 indoles, la solution rougit rapidement à chaud, et il se forme des goudrons. Ceci nous a conduit à opérer à froid pour les cétones N-phénylées et N-benzylées. Après agitation pendant 5 à 12 heures à la température du laboratoire, on isole les oximes avec un rendement satisfaisant. Pour la formation des oximes 58 et 67, nous avons maintenu le milieu sous azote afin de limiter au maximum la formation de produits rougeâtres difficiles à purifier.

Si l'oxime précipite par addition d'eau et refroidissement, onessore sur filtre et on lave abondamment à l'eau. Après dessiccation sous vide, elle sera purifiée par cristallisation. Dans les autres cas, l'oxime est extraite par l'éther ou l'acétate d'éthyle après évaporation sous vide du solvant. Après concentration de la solution, le résidu est repris par un solvant du type benzène, cyclohexane ou éther. Certaines oximes n'ont pu être recristallisées. Le spectre infra-rouge et l'analyse élémentaire ont été faits dans ce cas à partir d'un échantillon préalablement purifié par passage sur colonne d'alumine. Ces huiles ont été utilisées pour des synthèses que nous décrirons par la suite : formation d'amines primaires (IIIe partie - chapitre I) et d'oximes substituées (IVe partie).

Les amino-oximes 65, 66, 67 se présentent sous forme d'huiles épaisses jaunes. Le dérivé 65 a été caractérisé par formation d'un maléate ; le 67 cristallise dans l'éther isopropylique ; quant au 66, il a été analysé tel que, car aucun de ses sels ne cristallise.

B - PARTIE EXPERIMENTALE

- (Chloro-2 phényl)-1 (hydroxyimino-2 propyl)-3 indole, 60

Placer 5,76 g (0,02 mole) de (chloro-2 phényl)-1 (oxo-2 propyl)-3 indole, 39, dans un ballon rodé de 250 cm³. Dissoudre dans 50 cm³ d'éthanol. Ajouter 2,1 g (0,03 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 2,1 g d'acétate de sodium dissous dans 10 cm³ d'eau. Mettre sous agitation; assez rapidement l'oxime formée précipite; laisser en contact pendant une nuit. Essorer sur Büchner, laver abondamment à l'eau. Laisser sécher pendant deux jours sous vide.

F_K : 125°.

Redissoudre dans 30 cm³ d'éther isopropylique. On recueille 4,3 g d'oxime.

Rendement : 71 %. F_K : 127°.

Analyse : C₁₁H₁₅N₂OCl : 298,76

Calculé %	C : 68,34	H : 5,06	N : 9,38	O : 5,35
Trouvé %	68,46	5,10	9,29	Cl : 11,87

- (Diméthylamino-2 éthyl)-1 (hydroxyimino-2 propyl)-3 indole (maléate acide), 65

A 6,6 g (0,0255 mole) de (diméthylamino-2 éthyl)-1 (oxo-2 propyl)-3 indole, 46, libéré de son maléate, ajouter 75 cm³ d'éthanol à 96° puis la solution dans 20 cm³ d'eau de 2,85 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 2,85 g d'acétate de sodium. Chauffer à reflux pendant 2 h 30. Evaporer l'alcool. Reprendre par l'eau, alcaliniser par une solution de

carbonate de sodium et extraire l'oxime avec de l'éther. Laver la phase organique à l'eau, sécher sur sulfate de sodium, évaporer l'éther. Rendement : 6,6 g, soit 94 %.

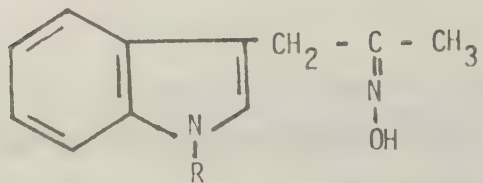
Dissoudre l'oxime obtenue dans 25 cm³ d'acétate d'éthyle et ajouter sur bain d'eau, la solution chaude de 2,5 g d'acide maléique dans l'acétate d'éthyle. Il précipite une huile que l'on redissout en ajoutant de l'acétone. Concentrer et laisser refroidir en agitant. On obtient 6,3 g de maléate ; F_K : 135°. Recristalliser dans la méthyl-éthyl-cétone. On recueille 4,3 g de maléate ; F_K : 139°. Rendement : 48 %.

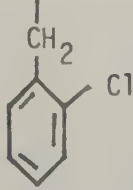
Un échantillon (1 g) est recristallisé dans l'acétone ; F_K : 142°.

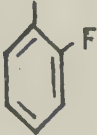
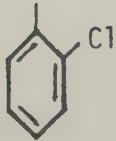
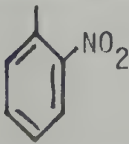
Analyse : $C_{15}H_{21}N_3O$, $C_4H_4O_4$: $C_{19}H_{25}N_3O_5$ (375,41)

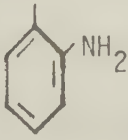
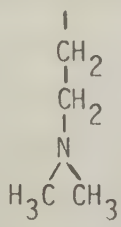
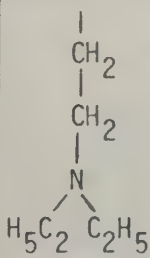
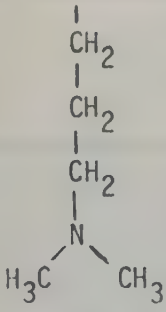
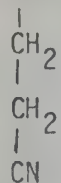
Calculé %	C : 60,79	H : 6,71	N : 11,20	O : 21,31
Trouvé %	60,87	6,81	11,21	

TABLEAU X - OXIMES SUBSTITUEES A L'AZOTE



N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
							Calculé	Trouvé
53		$C_{18}H_{18}N_2O$	278,36	70	138 (c)	C H N O	77,67 6,52 10,06 5,75	78,12 6,54 10,12
54		$C_{18}H_{17}F N_2O$	296,36		127 (a)	C H N O F	72,94 5,79 9,45 5,40 6,41	72,62 5,73 9,06
55		$C_{18}H_{17}N_2OCl$	312,79	79	100 (a)	C H N O Cl	69,11 5,48 8,96 5,11 11,33	69,01 5,62 8,77
56		$C_{18}H_{17}N_2OCl$	312,79	93	huile	C H N O Cl	69,11 5,48 8,96 5,11 11,33	69,31 5,41 8,98
57		$C_{17}H_{16}N_2O$	264,31	95	huile	C H N O	77,24 6,10 10,60 6,05	77,03 6,14 10,48

N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
							Calculé	Trouvé
58		$C_{17}H_{15}N_2OF$	282,31	39	112 (m)	C H N O F	72,32 5,35 9,92 5,67 6,73	72,24 5,30 9,82
59		$C_{17}H_{15}N_2OF$	282,31	80	130 (a)	C H N O F	72,32 5,35 9,92 5,67 6,73	72,51 5,27 9,91
60		$C_{17}H_{15}N_2OCl$	298,76	71	127 (a)	C H N O Cl	68,34 5,06 9,38 5,35 11,87	68,46 5,10 9,29
61		$C_{17}H_{15}N_2OCl$	298,76	36	108 (m) cap.	C H N O Cl	68,34 5,06 9,38 5,35 11,87	68,71 5,17 9,45
62		$C_{18}H_{18}N_2O_2$	294,36	49	120 (a)	C H N O	73,45 6,16 9,52 10,87	73,18 6,18 9,48
63		$C_{18}H_{17}N_3O_3$	309,31	45	130 (n)	C H N O	66,01 4,89 13,58 15,52	65,71 4,80 13,50

N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
							Calculé	Trouvé
64		$C_{17}H_{17}N_3O$	279,33	65	152 (a)	C H N O	73,09 6,13 15,04 5,73	72,92 6,04 15,16
65		$C_{15}H_{21}N_3O$	259,34	96				
65a	" [de maléate aci-	$C_{19}H_{25}N_3O_5$	375,41	48	142 (h)	C H N O	60,79 6,71 11,20 21,31	60,87 6,81 11,21
66		$C_{17}H_{25}N_3O$	287,39	88	huile	C H N O	71,04 8,77 14,62 5,57	71,25 8,72 14,73
67		$C_{16}H_{23}N_3O$	273,38	43	103 (a)	C H N O	70,29 8,48 15,37 5,86	69,94 8,49 15,13
68		$C_{14}H_{15}N_3O$	241,28	60	132 (h)	C H N O	69,69 6,26 17,42 6,33	69,59 6,22 17,34

CHAPITRE II

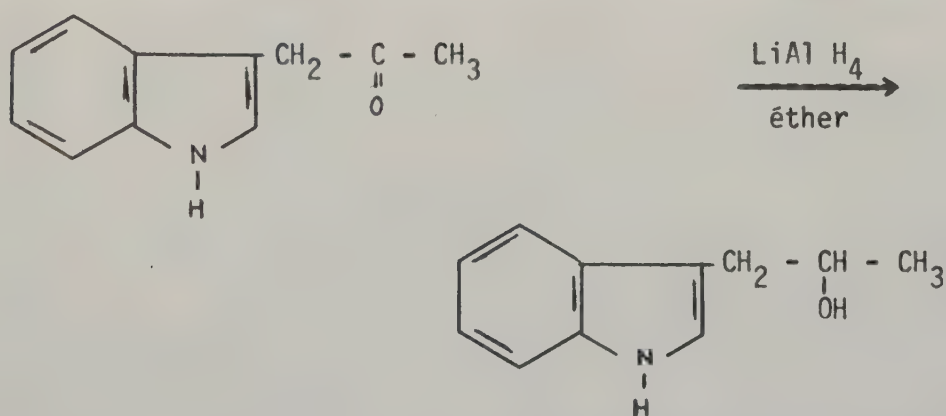
REDUCTION DES CETONES : OBTENTION DES ALCOOLS

A - PARTIE THEORIQUE

INTRODUCTION

Les dérivés indoliques à fonction alcool ont retenu notre attention pour deux raisons. D'une part, peu d'alcools ont été synthétisées dans la série tryptaminique. Par ailleurs, l'introduction d'un groupement OH dans une molécule active diminue en général sa toxicité.

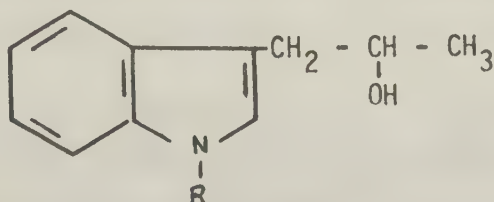
L'(hydroxy-2 propyl)-3 indole fut synthétisé en 1956 par NOVAK, RATUSKY et coll. (11). La réduction de l'(oxo-2 propyl)-3 indole par l'hydrure double de lithium et d'aluminium dans l'éther fournit l'alcool avec un rendement de 89 %. Les auteurs indiquent comme P.F. : 37,5°.



HEATH-BROWN et PHILPOTT (8) ont obtenu ce même alcool comme sous-produit de l'amination réductrice de la cétone (lors de la préparation du (méthylamino-2 propyl)-3 indole). Le point de fusion annoncé (44-45°) bien que supérieur au précédent, est encore assez éloigné de celui que nous obtenons pour ce même alcool : 60° (banc de Kofler).

I - ALCOOLS SECONDAIRES

Nous avons préparé quelques alcools secondaires à partir des dérivés N-substitués de 1'(oxo-2 propyl)-3 indole.

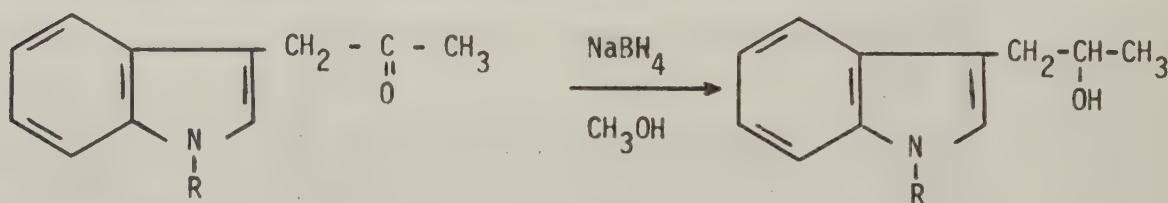


N°	R	N°	R
69	H	78	
70	CH ₃	79	
71		80	
72		81	
73		82	
74		83	$-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$
75		84	$-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{matrix} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$
76		85	$-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$
77			

Ces alcools ont été obtenus par deux voies principales : réduction des cétones correspondantes par le borohydrure de sodium ou par voie catalytique.

- Méthode A

La réduction de la fonction carbonyle par le borohydrure de sodium constitue une méthode pratique et simple pour aboutir aux alcools secondaires. On utilise le méthanol comme solvant. La réduction y est plus rapide que dans l'éthanol ou l'isopropanol.



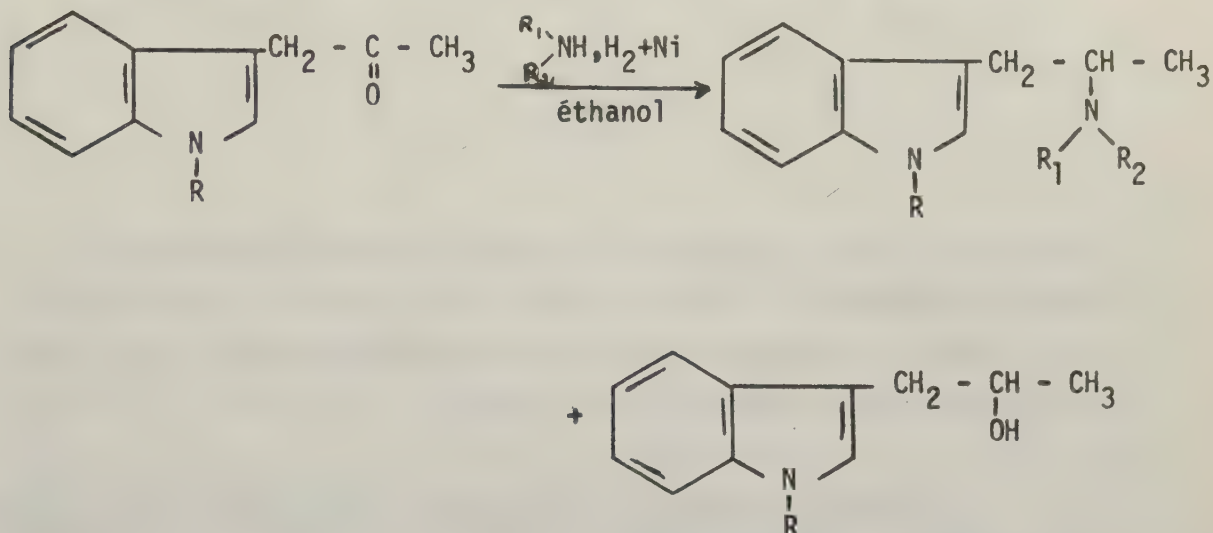
D'une manière générale, on emploie un large excès de NaBH_4 : 6 équivalents, soit 1,5 mole pour 1 mole de cétone. Le milieu est maintenu sous agitation en refroidissant si nécessaire dans un bain de glace pour maintenir une température inférieure à 30° . Après distillation du méthanol, l'alcoolate formé est détruit soit par l'eau, soit par une solution diluée d'acide acétique. Si l'alcool formé cristallise, on essore directement et lave abondamment à l'eau. La purification se fait par dissolution à chaud dans le minimum de solvant approprié. Dans d'autres cas, l'huile qui se sépare est extraite par l'éther. Après distillation, on triture en présence de différents solvants : éther isopropylique, éther butylique, cyclohexane, heptane ... pour essayer de cristalliser. En cas d'insuccès, nous avons transformé les alcools en esters.

- Méthode B

Les cétones peuvent également être réduites par voie catalytique :

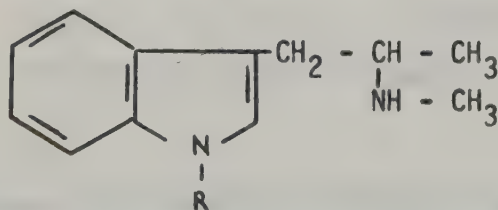
$H_2 + Ni$ de Raney.

En fait dans ce cas, l'alcool est un sous-produit recueilli lors de l'amination réductrice des dérivés de l'(oxo-2 propyl)-3 indole en présence d'amines primaires (cf infra) :



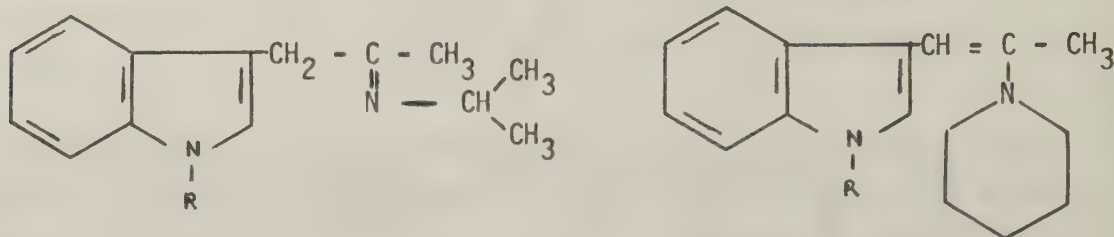
$R_1, R_2 = H, \text{ alcoyle.}$

Nous avons constaté que l'alcool se forme en quantité notable quand on réduit sous des pressions inférieures à 50 kg/cm^2 . Ceci nous a conduit à travailler sous une pression moyenne de 60 kg/cm^2 . Quand on opère en présence de méthylamine pour obtenir :



la quantité d'alcool formé ne dépasse pas 5 %. Cependant en présence d'isopropylamine et de pipéridine, on obtient respectivement 71,5 %

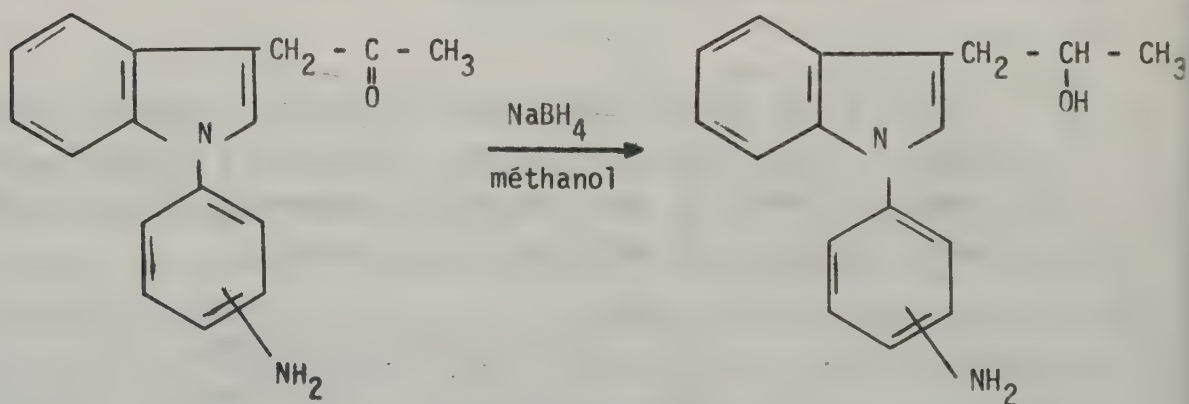
et 40 % d'alcool. La moindre réactivité de ces deux dernières amines explique la réduction de la cétone avant que ne se forme l'imine ou l'énamine.



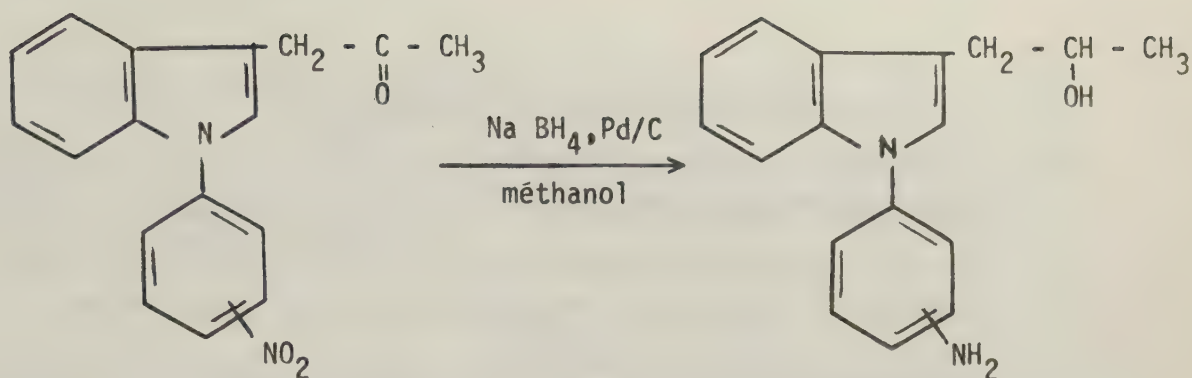
- Méthode C

Enfin il est possible d'aboutir aux (amino-2 et -4 phényl)-1 (hydroxy-2 propyl)-3 indoles par deux voies :

a) soit par réduction au borohydrure de sodium ou de potassium des cétones correspondantes :



b) soit par réduction simultanée des groupements carbonyles et nitro des (nitro-2 et 4 phényl)-1 (oxo-2 propyl)-3 indoles en utilisant le borohydrure de sodium en présence de Pd/C.



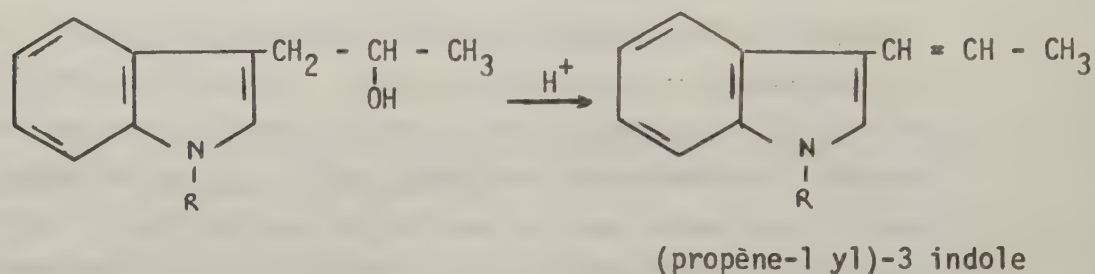
Cette dernière méthode que nous avons employée pour la réduction du groupement nitro des cétales permet d'obtenir ici avec un rendement de 70 à 90 % des amino-alcools. Du fait de l'absence de formation des produits intermédiaires (stables), on n'isole pas de produits secondaires. Il faut noter que la réaction est exothermique au point que le méthanol peut s'enflammer si on ne refroidit pas suffisamment le milieu réactionnel. L'addition de borohydrure doit se faire lentement surtout si on travaille sur des quantités assez importantes.

Dans le cas du (cyano-2 éthyl)-1 (oxo-2 propyl)-3 indole, nous avons tenté la réduction simultanée des deux fonctions : $\text{C} = \text{O}$ et $\text{C} \equiv \text{N}$ en employant la méthode préconisée par BROWN et SUBBA RAO (82), action du mélange $\text{NaBH}_4 + \text{AlCl}_3$ en solution dans l'éther diméthylique du diéthylène glycol (diglyme). En fait, nous n'avons pu réduire par cette méthode que le groupement carbonyle. Le nitrile a été réduit en amine primaire par l'hydrogène en présence de nickel de Raney W_2 et d'ammoniac.

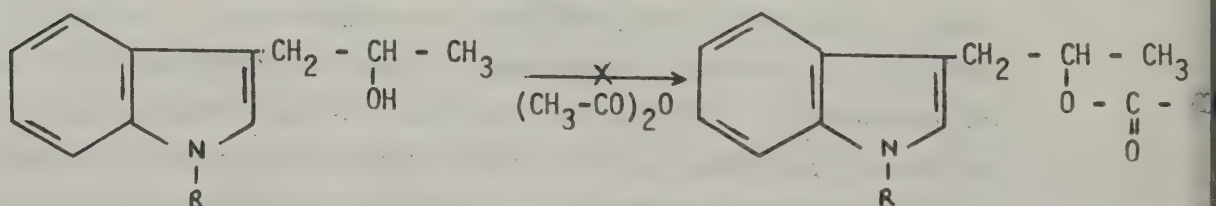
III - ESTERIFICATION DE LA FONCTION ALCOOL

Certains alcools se présentent sous forme d'huiles visqueuses jaune-pâle, incristallisables. C'est le cas notamment des dérivés benzylés sur l'azote. Nous avons tenté d'obtenir des dérivés cristallisés notamment par formation de phtalates et de succinates acides.

Divers essais d'estérification en milieu acide (HCl) conduisent à la déshydratation des alcools mêmes secondaires :

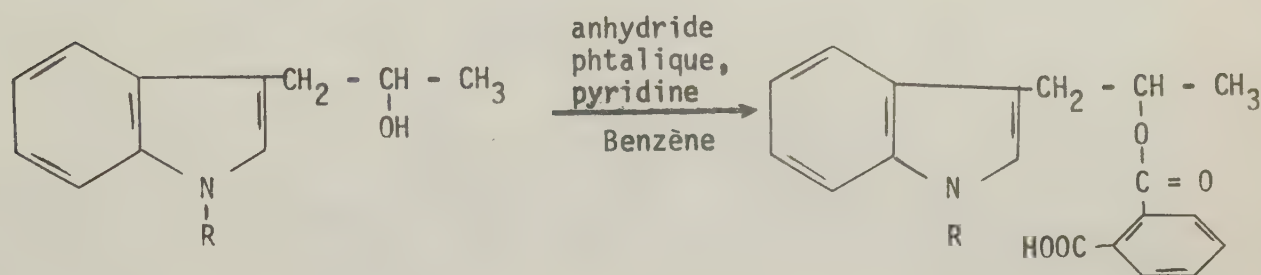


Cette déshydratation se produit même lorsqu'on tente l'estérification par l'anhydride acétique :



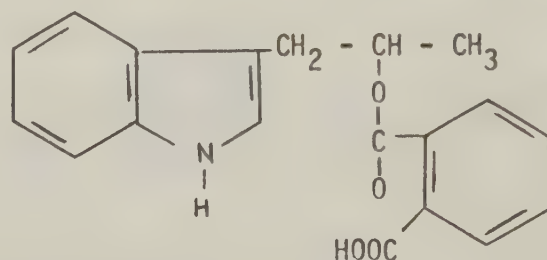
Cette particulière sensibilité des alcools secondaires s'explique par la nature aromatique du cycle indolique qui leur confère une réactivité propre aux alcools tertiaires.

- Les phthalates acides pouvant être obtenus assez aisément en milieu basique au reflux d'un solvant à point d'ébullition peu élevé, nous avons estérifié les alcools par l'anhydride phtalique en présence de pyridine dans le benzène anhydre bouillant.



La pyridine est destinée à bloquer l'acide phtalique qui se forme. Nous avons opéré en présence de deux équivalents de pyridine avec un excès de 10 % d'anhydride phtalique. La réaction peut être commodément suivie par chromatographie de partage sur gel de silice. Un mélange de solvants méthanol/chloroforme : 1/9 permet de séparer nettement l'alcool et l'ester. L'estérification est complète au bout de douze à vingt-quatre heures de léger reflux. Après évaporation du benzène et de la pyridine, on extrait par l'éther ou mieux l'acétate d'éthyle en présence d'eau. La phase organique est ensuite alcalinisée par la soude diluée. Par addition progressive d'acide chlorhydrique N, on précipite le phthalate acide et l'acide phtalique (provenant de l'hydrolyse de l'excès d'anhydride). On extrait le trouble formé par l'éther. L'extrac-tum est soigneusement lavé à l'eau pour éliminer l'acide phtalique. Après séchage de l'éther sur sulfate de sodium, on chasse le solvant. Le résidu est alors repris dans du chloroforme afin de séparer l'acide phtalique restant. Après filtration et distillation du chloroforme, le phthalate est trituré en présence d'un solvant approprié du genre éther ou cyclo-hexane.

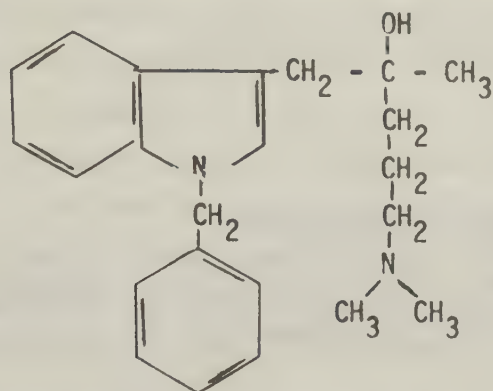
Il est intéressant de noter que lors de l'estérification de 1'(hydroxy-2 propyl)-3 indole par l'anhydride phtalique, l'azote indolique n'est pas substitué et on obtient le phtalate acide avec un rendement de 75 %.



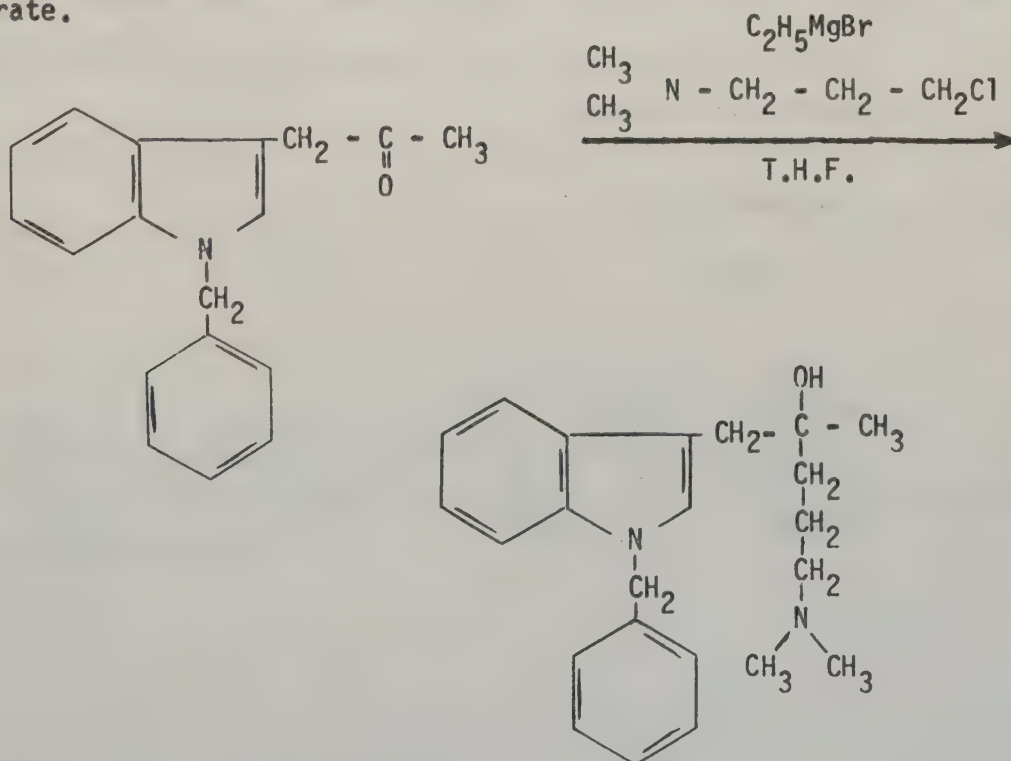
- Les succinates acides se forment avec un rendement moyen de 70 % mais ils ne cristallisent pas.

II - FORMATION D'UN ALCOOL TERTIAIRE

Benzyl-1 [(diméthylamino-3 propyl)-2 hydroxy-2 propyl]-3 indole



Cet alcool tertiaire a été synthétisé par action du chlorure de diméthylamino-3 propyl magnésium sur le benzyl-1 (oxo-2 propyl)-3 indole. Le magnésien est préparé par action du magnésium sur le diméthylamino-1 chloro-3 propane dans le T.H.F. en présence de bromure d'éthylmagnésium. L'amino-alcool obtenu est purifié par formation d'un chlorhydrate.



B - PARTIE EXPERIMENTALE

I - OBTENTION DES ALCOOLS SECONDAIRES

Méthode A

- (hydroxy-2 propyl)-3 indole, 69

Dans un ballon de 1 litre, introduire 34 g (0,2 mole) d'(oxo-2 propyl)-3 indole, 400 ml de méthanol.

Maintenir sous agitation magnétique et ajouter à la température ambiante en une heure 10,1 g (+ 50 %) de borohydrure de sodium. Laisser en contact pendant deux heures. Evaporer totalement le solvant et reprendre le résidu par l'eau et l'éther. Laver et sécher la phase organique. Par distillation en cornue (Eb/0,1 : 180-185°), on obtient 31 g d'huile que l'on dissout dans le minimum d'un mélange (V/V) éther isopropylique/cyclohexane.

Après recristallisation, on recueille 24,9 g d'alcool sous forme d'une poudre blanche.

Rendement : 71 %

F_K : 60°.

Analyse : $C_{11}H_{13}NO$ (175,22)

Calculé %	C : 75,40	H : 7,48	N : 7,99	O : 9,13
Trouvé %	75,39	7,49	8,04	

- diméthylamino éthyl-1 (hydroxy-2 propyl)-3 indole, 83

a) Obtention de l'alcool

Dans un Erlenmeyer et sous agitation magnétique, introduire 8,5 g (0,034 mole) de diméthylamino éthyl-1 (oxo-2 propyl)-3 indole, 40 ml de méthanol ; ajouter en 30 minutes 1,8 g (+ 50 %) de borohydrure de sodium puis laisser au repos pendant une heure. Chasser le solvant totalement et reprendre le résidu par l'eau et extraire par l'éther en milieu alcalin. Après lavages de la phase organique, sécher sur sulfate de sodium, évaporer le solvant et distiller en cornue. Eb/0,1 : 170-180°. On obtient 6 g d'huile. Rendement : 72 %.

b) Formation du chlorhydrate

Mettre en solution dans l'éther sec et traiter par une solution étherée d'acide chlorhydrique. Chasser le solvant et l'excès d'acide sous vide. Reprendre le précipité par l'éther et essorer. Recristalliser le chlorhydrate dans l'isopropanol. On recueille 4,5 g (F_K : 150°) que l'on reprend dans le même solvant. Rendement final : 3,5 g, soit 51 %. F_K : 150°.

Analyse : $C_{15}H_{22}N_2O + HCl : C_{15}H_{23}N_2OCl$ (282,83)

Calculé %	C : 63,70	H : 8,20	N : 9,91	O : 5,65	Cl : 12,54
Trouvé %	63,48	8,22	9,82		12,57

- (diéthylamino-2 éthyl)-1 (hydroxy-2 propyl)-3 indole, 84

L'alcool a été obtenu par le procédé A à partir de la cétone 24 avec un rendement de 94 %.

Le citrate de la base cristallise dans un mélange acétate d'éthyle/
éthanol : 2/1. Rendement : 78 %.

F_K : 106°

Analyse : $C_{17}H_{16}NO_2 + C_6H_8O_7$: $C_{23}H_{34}N_2O_8$ (466,52)

Calculé %	C : 59,21	H : 7,35	N : 6,00	O : 27,44
Trouvé %	59,34	7,38	6,01	

Méthode B

- (Méthoxy-4 phényl)-1 (hydroxy-2 propyl)-3 indole, 78

Dans un autoclave de 250cm³, introduire 5,6 g (0,02 mole) de (méthoxy-4 phényl)-1 (oxo-2 propyl)-3 indole en solution dans 50cm³ d'éthanol absolu, 2 g de nickel de Raney W₂, 12 g (0,02 mole) d'isopropylamine. Après fermeture, on met sous pression de 50 kg et chauffe à 100° pendant 8 heures. Après refroidissement, on sépare le catalyseur et distille l'alcool et l'excès d'isopropylamine. Le résidu est repris par l'acide acétique N en présence d'éther. La phase organique est neutralisée puis séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, l'alcool est purifié par distillation (Eb/0,1 : 210-220/0,1). On recueille 4 g (rendement : 71,5 %). Après recristallisations dans l'éther isopropylique, on isole 3,1 g d'alcool.

Rendement : 55 %. F_K : 106°

Analyse : C₁₈H₁₉NO₂ (281,34)

Calculé %	C : 76,84	H : 6,81	N : 4,98	O : 11,37
Trouvé %	76,89	6,78	4,98	

Méthode C

- (amino-4 phényl)-1 (hydroxy-2 propyl)-3 indole, 82

Introduire 3 g (0,0102 mole) de (nitro-4 phényl)-1 (oxo-2 propyl)-3 indole dans un ballon de 250 ml. Dissoudre dans 100 ml de méthanol. Ajouter 150 mg de Pd/C à 5 %. Plonger dans un bain de glace et maintenir sous agitation magnétique pendant l'addition progressive de 1,50 g de borohydrure de sodium (+ 50 %). Laisser en contact pendant une heure.

Séparer le catalyseur. Laver soigneusement le palladium par le méthanol. Distiller le solvant et détruire l'alcoolate obtenu par l'acide acétique dilué. Après extraction par l'éther en milieu alcalin, on procède à la distillation (Eb/0,1 : 240-250°) : 2,5 g. Rendement 92 %. Par recristallisation, on recueille 2 g de fines paillettes blanches fondant à 106-108°. Rendement final : 80 %.

Analyse : $C_{17}H_{18}N_2O$ (266,3)

Calculé %	C : 76,66	H : 6,81	N : 10,52	O : 6,01
Trouvé %	76,84	6,79	10,56	

II - OBTENTION D'UN ALCOOL TERTIAIRE

- Benzyl-1 (diméthylamino-3 propyl)-2 hydroxy-2 propyl -3 indole, 86

a) Obtention de l'aminoalcool

Dans un tricol d'un litre muni d'une agitation mécanique, d'un réfrigérant avec garde à chlorure de calcium et d'une ampoule à brome, introduire :

- 3,6 g (0,148 at. gr) de magnésium
- 10 cm³ de tétrahydrofurane anhydre

puis pour faire démarrer la réaction, ajouter :

- 0,5 cm³ de bromure d'éthyle et une trace d'iode.

Chauffer lentement sur un chauffe-ballon pour amorcer la réaction. Enlever le chauffe-ballon et ajouter par l'ampoule en 10 minutes un mélange de 19,8 g (2 éq. + 10 %) de chlorure de diméthylaminopropane dans 35 cm³ de T.H.F. anhydre. Laisser sous reflux pendant 30 minutes, et ajouter à la température ambiante en 25 minutes un mélange de 19,6 g (0,074 mole) de benzyl-1 acétonyl-3 indole, dilué avec 100 ml de T.H.F. anhydre ; la réaction est exothermique.

Porter au reflux pendant 3 h 1/2 puis verser dans une solution saturée de chlorure d'ammonium en diluant avec de l'éther. Laver la phase organique avec de l'eau, puis extraire deux fois avec une solution diluée d'acide acétique glacial, alcaliniser la phase aqueuse au carbonate de potassium, extraire le trouble formé avec de l'éther. Laver plusieurs fois la phase organique avec de l'eau, sécher sur sulfate de sodium, évaporer et distiller en cornue. Eb/0,1 mm : 220-240°. On récupère 7,3 g d'huile. Rendement : 28 %.

b) Formation du chlorhydrate

Reprendre le résidu avec de l'éther anhydre et traiter avec de l'éther chlorhydrique. Le sel formé est hygroscopique. Reprendre avec de l'éther et de l'alcool isopropylique. On obtient 3,5 g de cristaux blancs.

Rendement : 43,7 %. F_K : 140°.

L'échantillon d'analyse est recristallisé dans un mélange d'éther isopropylique et d'alcool isopropylique puis séché à 85° pendant 3 heures sous 0,1 mm.

F_K : 140°.

Analyse : $C_{23}H_{30}N_2O + HCl : C_{23}H_{31}Cl N_2O$ (386,98)

Calculé %	C : 71,38	H : 8,07	N : 7,25	O : 4,13	Cl : 9,16
Trouvé %	71,14	8,15	7,10	-	9,59

III - ESTERIFICATION

- Phtalate acide de 1'(hydroxy-2 propyl)-3 indole, 69a

Dissoudre 3 g (0,017 mole) d'(hydroxy-2 propyl)-3 indole dans 50cm³ de benzène sec. Placer la solution dans un ballon rodé de 100cm³ surmonté d'un réfrigérant à reflux. Ajouter 3cm³ de pyridine (+ 100 %) puis 3 g (+ 20 %) d'anhydride phtalique. Laisser sous léger reflux. On suit la réaction par chromatographie sur gel de silice F 254 Merck. Après 24 heures de reflux, on chasse les solvants et sépare en milieu alcalin l'alcool qui n'a pas réagi.

La phase aqueuse est ensuite acidifiée par l'acide chlorhydrique diluée N et le phtalate acide extrait par l'acétate d'éthyle. Après lavages, on sèche et filtre. Le solvant est alors distillé et le résidu repris par le chloroforme pour éliminer l'excès d'acide phtalique. Finalement on évapore le chloroforme et on dissout dans un mélange V/V d'éther isopropylique et d'éther butylique. On recueille par cristallisation lente 4,15 g d'ester. Rendement : 75 %.

F_K : 132°.

Analyse : C₁₉H₁₇N O₄ (323,33)

Calculé %	C : 70,57	H : 5,30	N : 4,33	O : 19,8
Trouvé %	70,62	5,26	4,29	

- Le phtalate acide du (chloro-2 phényl)-1 (hydroxy-2 propyl)-3 indole, 71a, a été obtenu par le même procédé.

Rendement :

a) en produit brut : 87 %

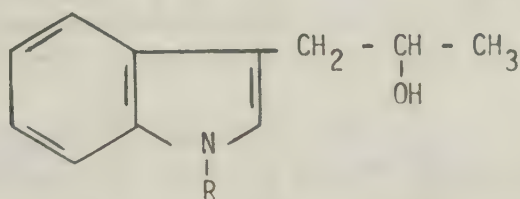
b) après recristallisations dans un mélange éther éthylique + éther isopropylique : 64 %.

F_K : 155°.

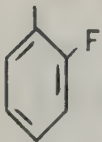
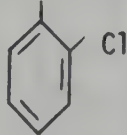
Analyse : $C_{22}H_{26}N_4O_4$ Cl (447,9)

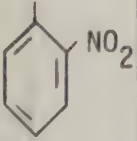
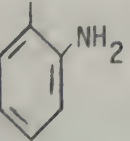
Calculé %	C : 69,72	H : 4,95	N : 3,12	O : 14,92
Trouvé %	69,73	5,01	3,15	Cl : 7,92

II) ALCOOLS SECONDAIRES SUBSTITUES SUR L'AZOTE



N°	R	Méthode	Formule brute	P.M.	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
									Cal.	Tr.
9	H	A	$C_{11}H_{13}NO$	175,22	71	180-85	60 (r)	C H N O	75,40 7,48 7,99 9,13	75,39 7,49 8,04
9a	" Phtalate acide		$C_{19}H_{17}NOH$	323,33	75		132 (s)	C H N O	70,57 5,30 4,33 19,8	70,62 5,26 4,29
0	CH_3	B	$C_{12}H_{15}NO$	189,25	32	190-200	69 (a)	C H N O	76,15 7,99 7,40 8,45	76,04 7,92 7,37
2		A	$C_{18}H_{18}NOCl$	299,79	86	220-230				
2a	" Phtalate acide		$C_{22}H_{26}NO_4Cl$	477,9	64		155 (s)	C H N O Cl	69,72 4,95 3,12 14,29 7,92	69,73 5,01 3,15

N°	R	Méthode	Formule brute	P.M.	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
									Cal.	Tr.
72		A	$C_{13}H_{13}NOCl$	299,79	85	220-230		C	72,11	72,1
								H	6,05	6,0
								N	4,67	4,6
								O	5,34	
								Cl	11,83	
72a	" Phthalate acide		$C_{26}H_{22}NO_4Cl$	447,4	58		153 (a)	C	69,72	69,2
								H	4,95	5,0
								N	3,12	3,1
								O	14,29	
								Cl	7,92	
73		A	$C_{17}H_{17}NO$	251,31	70	210-220	69 (m)	C	81,24	81,03
								H	6,82	6,89
								N	5,57	5,60
								O	6,37	
74		A	$C_{17}H_{16}NOF$	269,31	83	200-210		C	75,82	75,6
								H	5,99	6,0
								N	5,20	5,14
								O	5,94	
								F	7,05	
75		A	$C_{17}H_{16}NOF$	269,31	86	190-200	93 (a)	C	75,82	75,3
								H	5,99	5,89
								N	5,20	5,18
								O	5,94	
								F	7,05	
76		A	$C_{17}H_{16}NOCl$	285,32	71		114 (a)	C	71,45	71,14
								H	5,64	5,67
								N	4,90	4,97
								O	5,60	
								Cl	12,41	

N°	R	Méthode	Formule brute	P.M.	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
									Cal.	Tr.
77		A	$C_{17}H_{16}NOCl$	285,76	86		106 (a)	C H N O Cl	71,45 5,64 4,90 5,60 12,41	69,95 5,69 4,87
78		A	$C_{18}H_{19}NO_2$	281,34	86	210-220	106 (a)	C H N O	76,84 6,81 4,98 11,37	76,89 6,78 4,98
79		A	$C_{17}H_{16}N_2O_3$	296,31	80	250-260	112 (s)	C H N O	68,90 5,44 9,46 16,20	69,02 5,37 9,41
80		A	$C_{17}H_{16}N_2O_3$	296,31	80	250-260	120 (c)	C H N O	68,90 5,44 9,46 16,20	
81		A	$C_{17}H_{16}N_2O_3$	296,31	71	240-250		C H N O	76,66 6,81 10,52 6,01	76,15 6,72 10,55
82		C	$C_{17}H_{18}N_2O$	266,3	80	240-250	106-108 (a)	C H N O	76,66 6,81 10,52 6,01	76,84 6,79 10,56

N°	R	Méthode	Formule brute	P.M.	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
									Cal.	Tr.
83	$\begin{array}{c} \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	A	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$	246,34	72	170-180				
83a	" chlorhydrate		$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ Cl	282,83	51		150 (b)	C H N O Cl	63,70 8,20 9,91 5,65 12,54	63,4 8,2 9,8 12,57
84	$\begin{array}{c} \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_5\text{C}_2 \quad \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	A	$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$	274,41	94	190-200				
84a	" citrate		$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8$	466,52	78		106 (f')	C H N O	59,21 7,35 6,00 27,44	59,34 7,38 6,0
85	$\begin{array}{c} \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	A	$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$	260,37	89	210-220	huile	C H N O	73,81 9,29 10,76 6,14	72,88 9,07 10,54

CHAPITRE III

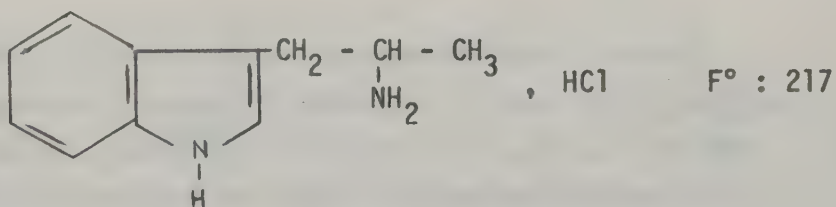
SYNTHÈSE DES AMINES

A - PARTIE THÉORIQUE

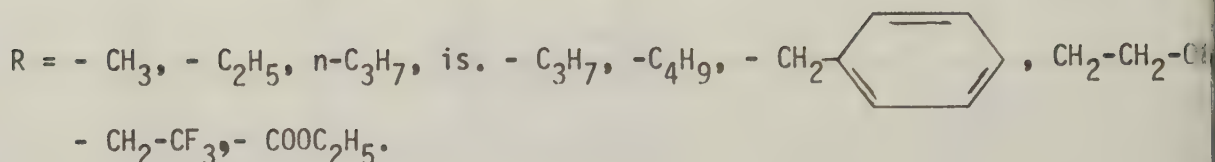
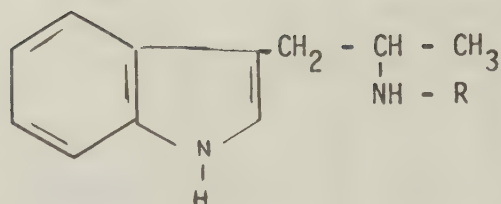
INTRODUCTION

Quelques amines dérivées de 1'(oxo-2 propyl)-3 indole encore appelées α -méthyl-tryptamines avaient été synthétisées avant que nous ne commencions notre travail.

MORRIS, TIVEY et GOODBURN (3) préparèrent 1'(amino-2 propyl)-3 indole par action d'une solution concentrée d'ammoniaque sur la cétone correspondante en présence de nickel de Raney. Après 15 heures de chauffage à 60° sous 75 à 100 at. d'hydrogène, ils isolent l'amine dont ils font le chlorhydrate :



HEATH-BROWN et PHILPOTT (8) dans une importante étude sur les indolylalcoylamines, ont synthétisé entre autres les amines suivantes :



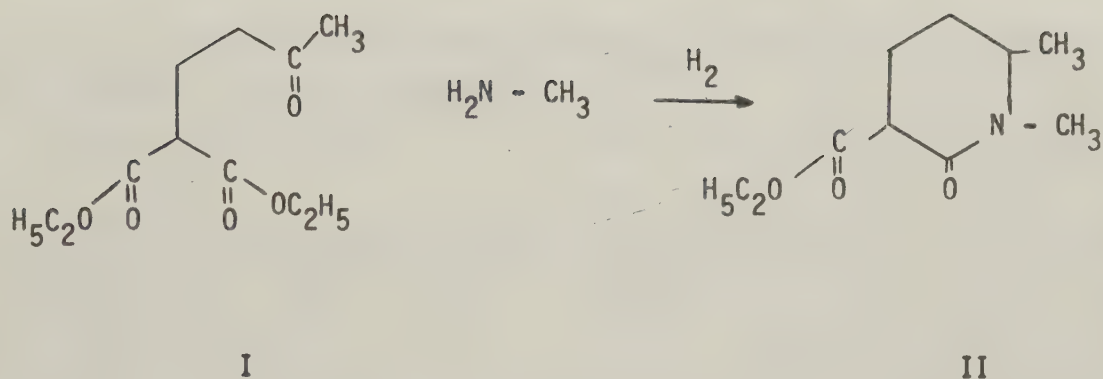
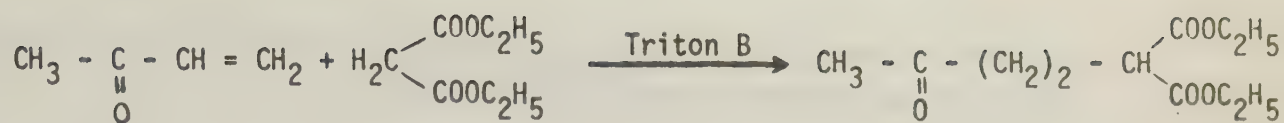
Ils ont opéré à partir de l'amine primaire :

1) par acylation et réduction de l'amide secondaire par Li Al H₄ dans le T.H.F. L'acylation se fait soit par le formiate de méthyle en autoclave pendant 5 à 6 h à 100° pour obtenir le formamido (et après réduction le méthylamino-2), soit par action de l'anhydride ou du chlorure d'acide dans la pyridine.

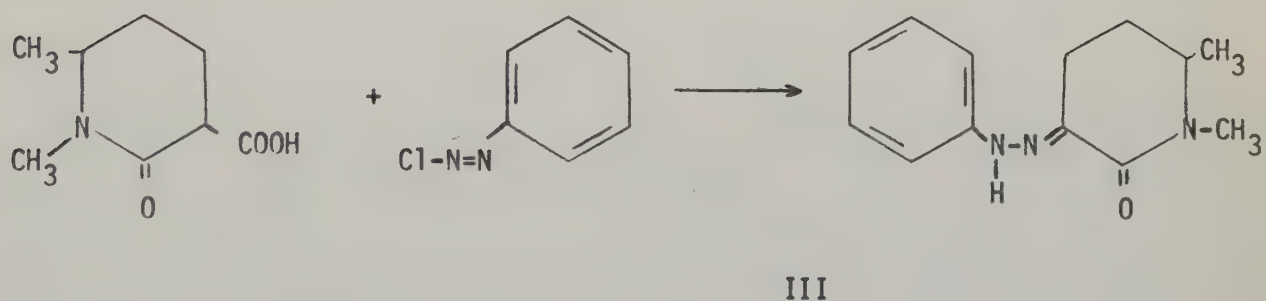
2) par formation d'imines et réduction des bases de Schiff en présence d'hydrogène et de nickel de Raney (cas du benzylamino-2).

3) par benzylation, alcoylation et débenzylation en présence de Pd/C dans le cas de l' [(hydroxy-2 éthylamino)-2 propyl]-3 indole.

Une voie très différente, appelée méthode d'ABRAMOVITCH, a souvent été utilisée pour la synthèse d'(amino-2 ou méthylamino-2 propyl)-3 indoles (8, 93). Elle consiste dans le cas du méthylamino-2 à cycliser l'oxobutylmalonate d'éthyle en présence de méthylamine et d'hydrogène ; le diester est obtenu par condensation de la vinylacétone sur le malonate d'éthyle, en présence de Triton B au reflux.

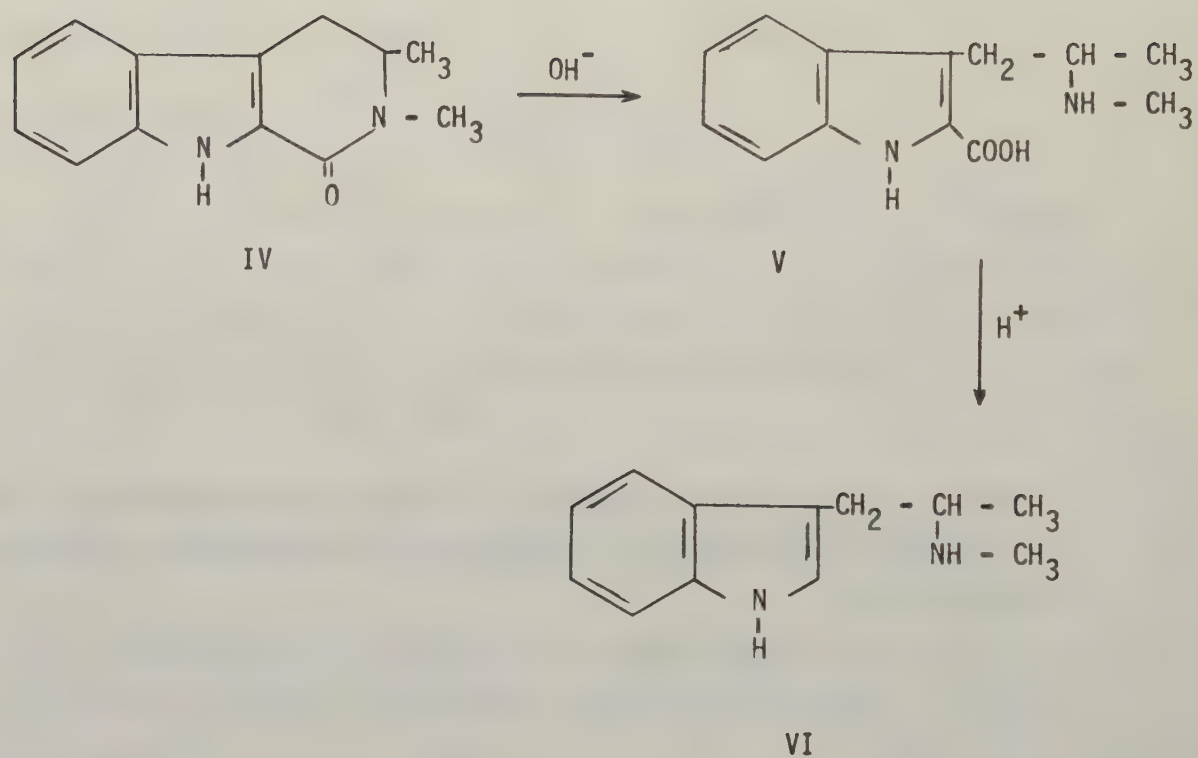


Par hydrolyse alcaline ménagée, on aboutit à l'acide qui, par réaction de JappKlingemann, sur le chlorure de phényldiazonium, fournit une phénylhydrazone.



La cyclisation de III en présence d'alcool chlorhydrique conduit à un dérivé de la tétrahydrocarboline IV. L'hydrolyse alcaline de l'amide four-

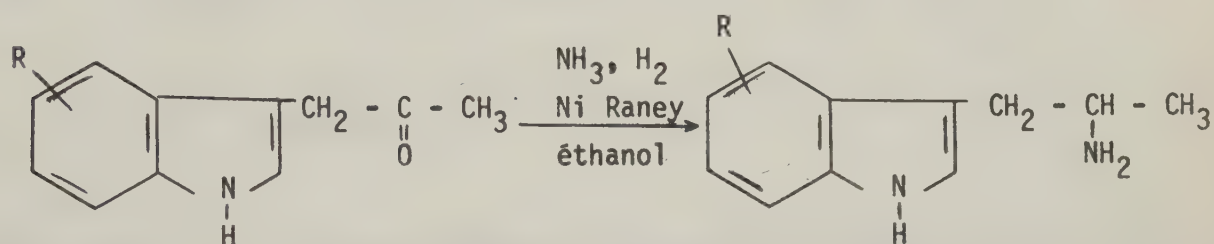
nit un amino-acide (V) que l'on décarboxyle en amine VI par chauffage prolongé en présence d'acide sulfurique 6 N.



I - AMINES PRIMAIRES

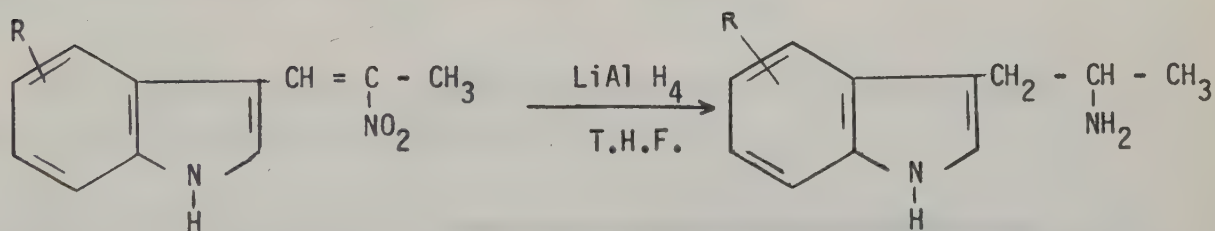
L'(amino-2 propyl)-3 indole et ses dérivés substitués sur le cycle ou sur le carbone 1 et 2 ont été obtenus par les méthodes suivantes :

- par réduction alcoylante à partir de l'(oxo-2 propyl)-3 indole en présence d'ammoniac (3).

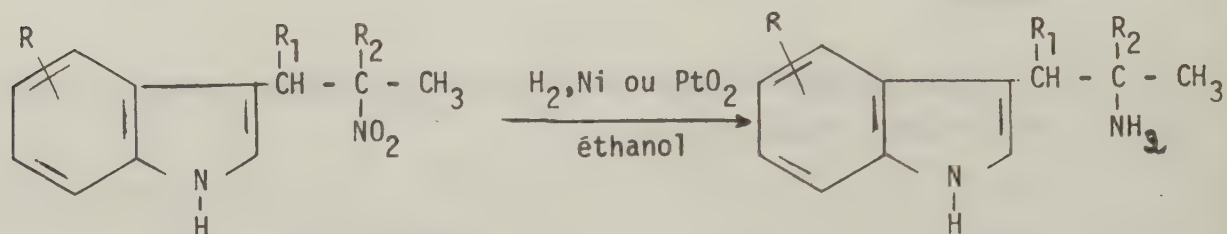


- par réduction de dérivés nitrés (8, 78, 94)

a) soit des (nitro-2 propényl)-3 indoles par l'hydrure double de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofuranne (8) ou l'éther (94).

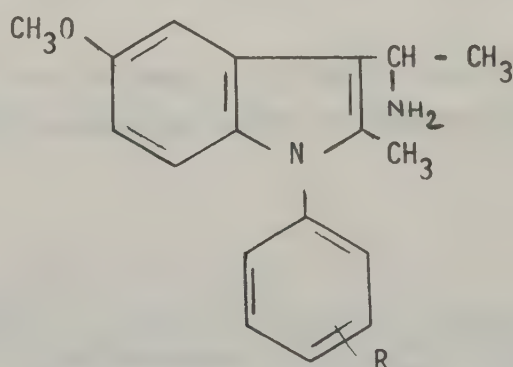


b) soit des (nitro-2 propyl)-3 indoles* ; on hydrogène en présence d'oxyde de platine à 20° sous pression atmosphérique ou mieux en présence de nickel de Raney dans l'alcool ou l'alcool ammoniacal. L'emploi du nickel W₂ nécessite d'opérer à 100° sous 50 at. tandis que le W₇ permet des réductions à pression et température ambiantes.



$\text{R} = \text{H}, \text{Halogène} ; \text{R}_1, \text{R}_2 = \text{H}, \text{alcoyle}.$

—La réduction des oximes au moyen du sodium et de l'alcool a permis à des auteurs russes (95) d'obtenir des amines primaires du type suivant avec un rendement de 38 à 48 % (en chlorhydrate) .

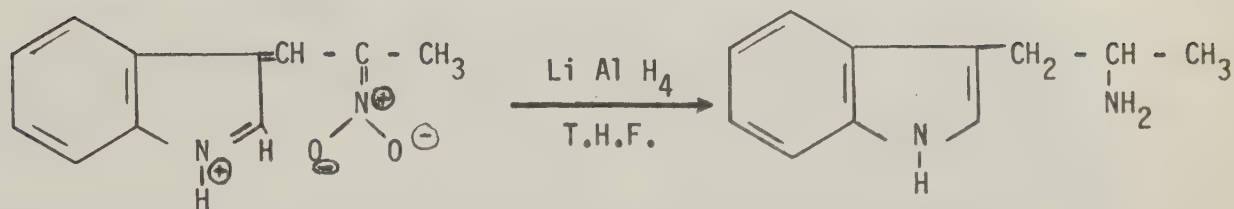


$\text{R} = \text{CH}_3$

* Ces derniers sont obtenus par action du nitroéthane sur les gramines correspondantes dans une solution alcoolique d'éthylate de sodium puis addition progressive de deux équivalents de sulfate de méthyle.

Nous avons préparé quelques amines primaires :

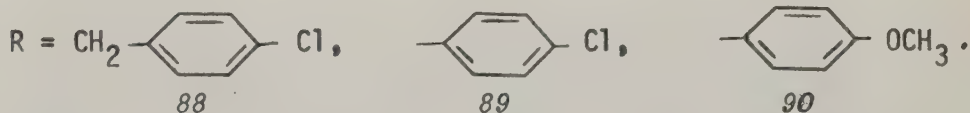
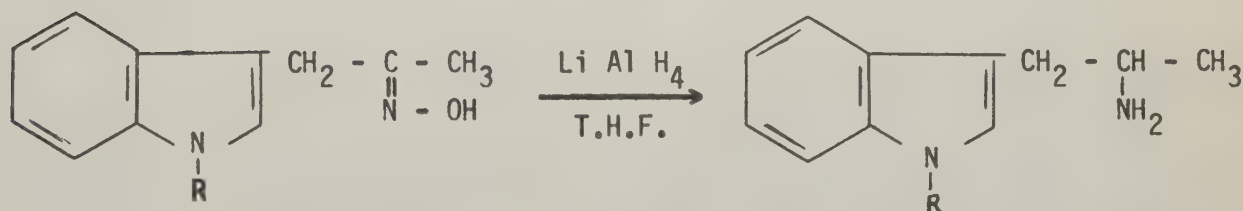
a) soit par réduction du sel de nitronium :



87

pour l'obtention de 1'(amino-2 propyl)-3 indole.

b) soit par réduction de l'oxime correspondante :



pour les amines substituées sur l'azote indolique.

Dans les deux cas, nous avons hydrogéné dans le tétrahydrofuranne par l'hydruire double de lithium et d'aluminium.

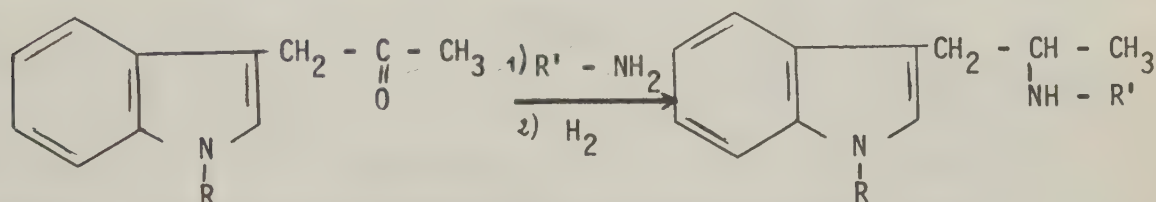
L'emploi d'éther éthylique comme solvant nécessite d'opérer en soxhlet du fait de la très faible solubilité du dérivé nitré. Aussi est-il préférable d'utiliser le tétrahydrofuranne. Nous avons employé un large excès de LiAlH_4 (2 à 3 équivalents). L'addition de l'hydruire doit se faire assez

lentement et de préférence après avoir plongé le ballon dans un mélange d'eau et de glace. Après 3 à 4 heures de reflux, l'excès sera détruit en versant doucement sur glace. Après alcalinisation, on sépare l'aluminate de lithium qui précipite par filtration. L'extraction et la purification se font par la méthode habituelle : extraction de l'amine en milieu acide puis retour à la base en milieu alcalin, suivi d'une distillation.

Nous avons rassemblé les constantes physiques des amines primaires synthétisées ainsi que les résultats de l'analyse élémentaire dans le tableau XI page 159.

II - AMINES SECONDAIRES

L'activité antisérotonine marquée et les propriétés stimulantes centrales du (méthylamino-2 propyl)-3 indole (7) nous a incités à poursuivre la synthèse d'amines secondaires diversement substituées sur l'azote indolique. Comme l'indique le schéma ci-dessous, nous avons surtout préparé des dérivés (méthylamino-2 propyl)-3, un (butylamino-2 propyl)-3 et un (isopropylamino-2 propyl)-3 :



R	R'	R	R'
H	n C ₄ H ₉		CH ₃
CH ₃	CH ₃		CH ₃
	CH ₃		CH ₃
	CH ₃		
	CH ₃		CH ₃
	CH ₃		CH ₃
	CH ₃		CH ₃

L'amination réductrice de l'acétonyl-3 indole par la méthylamine a déjà été réalisée par HEATH-BROWN et PHILPOTT en 1965 (8). Nous avons suivi pour ces synthèses leur mode opératoire en hydrogénant sous une pression moyenne de 60 à 65 kg d'hydrogène. La réaction est complète au bout de 6 à 8 heures à 100° en présence de nickel de Raney W₂ (58). Il se forme parfois un produit secondaire : l'alcool correspondant à la cétone ; on l'isole par l'éther en milieu acide acétique ou chlorhydrique.

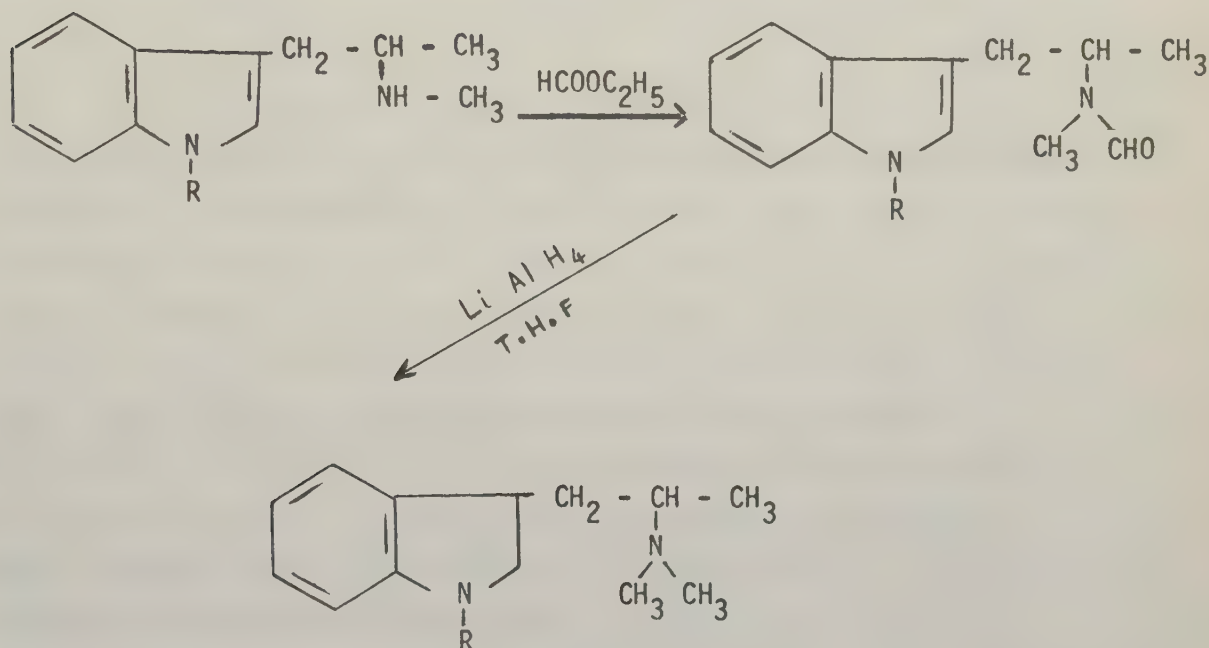
L'application de ce procédé nous a permis d'obtenir les amines diversement substituées sur l'azote indolique avec un rendement très satisfaisant de 50 à 90 %. Notons cependant qu'avec l'isopropylamine, on n'isole plus que 18 % d'amine secondaire, (101). Il se forme surtout dans ce cas l'alcool secondaire correspondant à la cétone : le (méthoxy-4 phényl)-1 (hydroxy-2 propyl)-3 indole, (78).

Les amines secondaires possédant sur l'azote hétérocyclique une chaîne dialcoylaminoalcoyle ne peuvent être séparées de la cétone qui n'a pas réagi ou de l'alcool formé, par passage en milieu acide. Cependant, comme d'une part la réaction est presque quantitative et que d'autre part, les monochlorhydrates de ces amines ne cristallisent pas (ou très mal), il est possible d'isoler des chlorhydrates d'une pureté satisfaisante. L'absence de bande de vibration $\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}$ ou O - H en infra-rouge dans les spectres des sels, confirme la $\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{O}}$ séparation.

Une variante de la méthode précédente consiste à former l'imine puis à réduire par le borohydrure de sodium dans le méthanol. Dans le cas du (butylamino-2 propyl)-3 indole, on obtient un rendement de 67 %. Toutes ces amines secondaires se présentent après distillation sous forme d'huiles sirupeuses jaune-pâle. Elles ont été caractérisées sous forme de chlorhydrates dont nous indiquons dans le tableau XII les constantes physiques.

III - AMINES TERTIAIRES

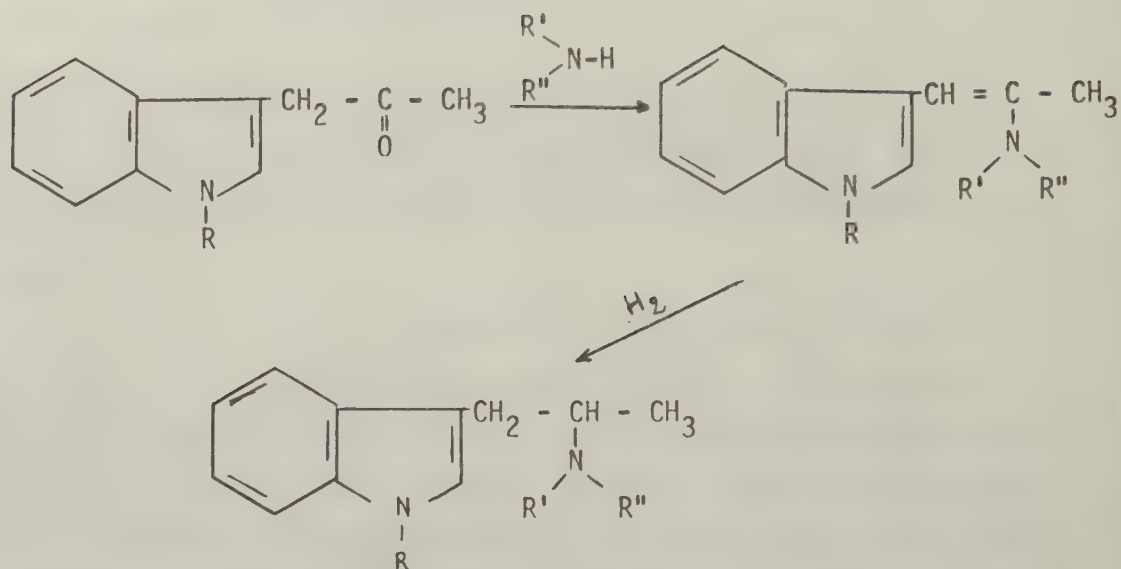
Il était possible pour la synthèse des dérivés substitués à l'azote du (diméthylamino-2 propyl)-3 indole de formyler les amines secondaires précédemment décrites et de réduire les amides en amines tertiaires :



Cependant, désirant condenser sur 1'(oxo-2 propyl)-3 indole de nombreuses amines secondaires : diméthylamine, pyrrolidine, pipéridine, morpholine, N-méthylpipérazine, nous avons préféré opérer ces synthèses par deux autres méthodes.

L'amination réductrice de la cétone en présence d'amine secondaire conduit à une énamine qui sera réduite soit par le borohydrure de sodium dans le méthanol, soit par l'hydrogène sous pression en présence de nickel

de Raney W_2 .



L'existence d'un carbonyle facilement énoisable permet d'obtenir par cette voie des rendements de 30 à 70 % dans le cas de la pyrrolidine ou de la pipéridine. Cependant dans le cas de la N-méthylpipérazine, ni la réduction par le borohydrure, ni la réduction en présence de palladium sur charbon ne fournissent de résultats satisfaisants. Ceci nous a conduit à tenter avec succès l'application de la réaction de Leuckart-Wallach pour la synthèse de ce dérivé, puis à la généraliser pour l'ensemble des amines tertiaires substituées sur l'azote indolique.

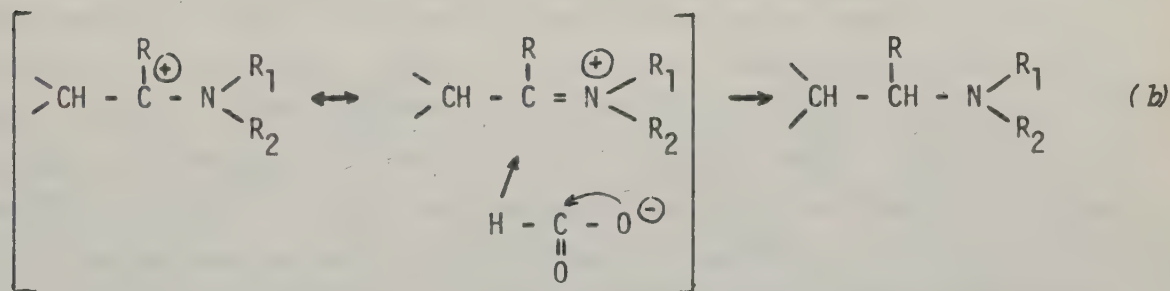
Réaction de Leuckart-Wallach

a) Mécanisme

La réduction alcoylante de l'ammoniac, des amines primaires ou secondaires en présence d'aldéhydes et surtout de cétones constitue la réaction de Leuckart-Wallach :



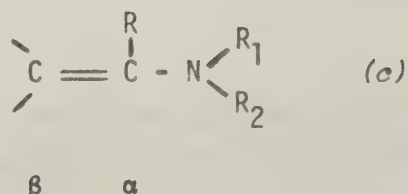
L'importance de cette réaction a été mise en évidence par MOORE en 1949 (94). Le mécanisme et la stéréochimie des réductions par l'acide formique ont été précisés par STAPPLE et WAGNER (95) ; il se formerait un sel intermédiaire du type "carbonium imonium" qui serait réduit lors du transfert d'un ion hydruure provenant du groupement aldéhydique de l'ion formiate.



La formation de cet ion imonium lors de l'obtention des amines tertiaires a été également invoquée par SMITH et MAC DONALD (96). NOYCE et BACHELOR (97) ont proposé en 1952 un mécanisme cyclique du genre de celui indiqué par DOERING (98) pour la réaction de MEERWEIN - PONDORF - VERLEY.

Si l'on admet que la cétone peut réagir sous sa forme énolique, l'at-

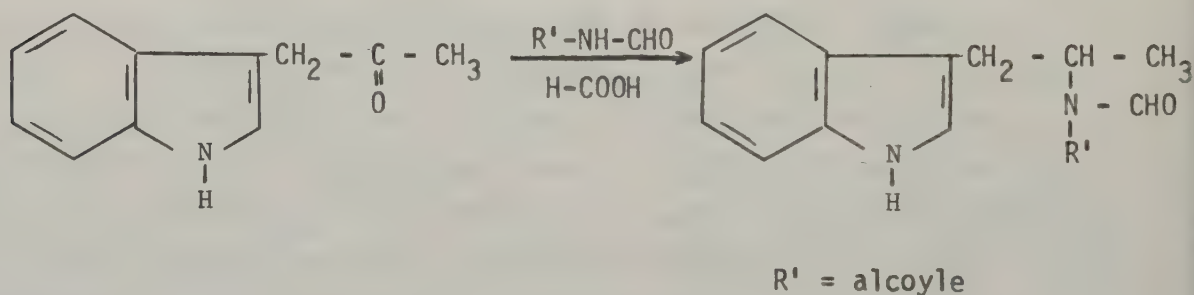
taque du dérivé formylé de l'amine secondaire conduit à une énamine du type (c)



qui donne, en présence d'acide formique, un formiate de l'ion imonium.

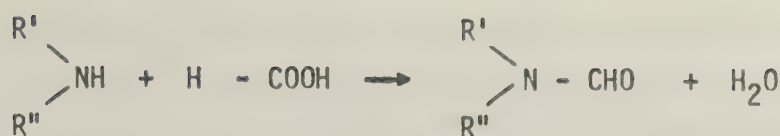
LEONARD et SAUERS (99) ont prouvé que l'ion hydrure du formiate vient se fixer sur le carbone α en utilisant de l'acide formique deutéré.

Nous avons également tenté d'appliquer cette réaction à l'obtention d'amines secondaires. Mais l'amide que l'on isole dans ce cas doit être hydrolysé en amine. Or la sensibilité particulière des dérivés indoliques aux acides concentrés oblige à opérer en milieu alcalin beaucoup moins favorable à l'hydrolyse qui reste alors incomplète.

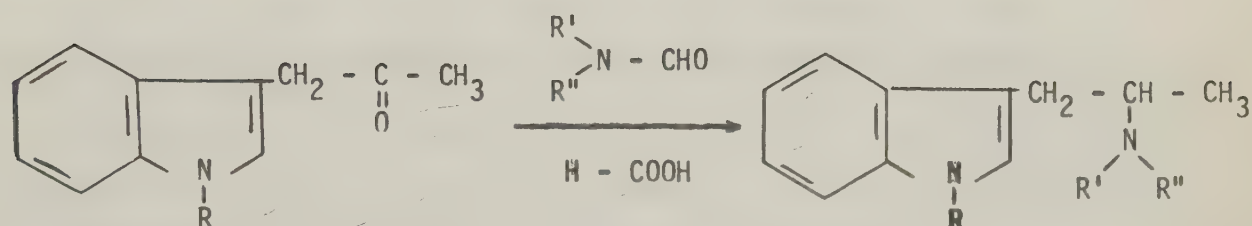


b) Technique mise en oeuvre

Cette réaction se fait en ballon de Claisen muni d'une ampoule à brome, d'un thermomètre plongeant dans le milieu réactionnel et d'un flacon récepteur. Ce dernier est destiné à recueillir dans une première étape l'eau qui se forme lors de la formation de l'amide :



puis, dans la seconde, l'acide formique qui distille lentement du ballon.

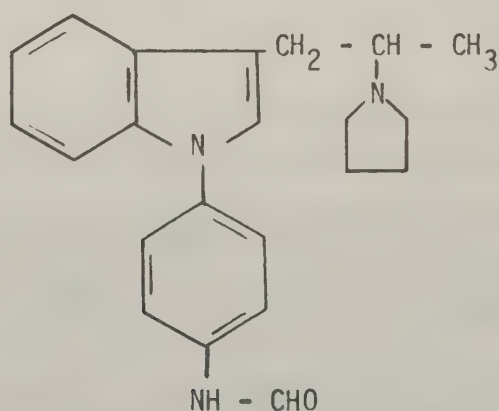


La réaction d'amidification étant exothermique, il est préférable de refroidir le ballon dans un bain de glace lors de l'addition de l'acide formique sur l'amine. Par chauffage sous léger reflux pendant une à deux heures, on élimine l'eau par entraînement azéotropique. Dans certains cas, nous avons chassé les dernières traces d'eau sous vide au rotavapor. Après addition de la cétone à l'amide formé, le milieu est porté au reflux de l'acide formique que l'on verse peu à peu par une ampoule pendant une période de 6 à 24 heures. Nous avons obtenu d'excellents rendements en employant cinq équivalents d'amine pour un équivalent de cétone.

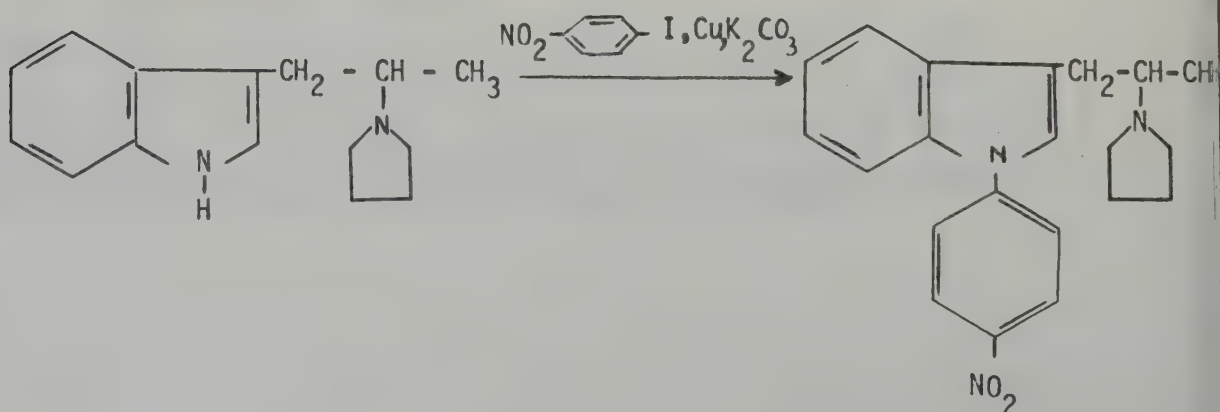
Dans le cas de rendements plus faibles (comme avec la N méthylpipérazine), l'excédent a été porté à dix équivalents. La température du milieu varie de 175 à 220°. Celui-ci d'abord rougeâtre, s'éclaircit peu à peu au fur et à mesure que disparaît la cétone. Après refroidissement, le milieu est alcalinisé par une solution à 20 % de carbonate de sodium puis

traité à l'éther. La cétone qui n'a pas réagi est séparée par passage en milieu acide. Les amines obtenues sont purifiées par distillation. Elles se présentent sous forme d'huiles pâles. Certaines cristallisent au contact de l'éther isopropylique, les autres ont été caractérisées sous forme de chlorhydrates ou de dichlorhydrates dans le cas de substituants dialcoylaminoalcoyle sur l'azote indolique.

Cependant la réaction de Leuckart appliquée au (nitro-4 phényl)-1 (oxo-2 propyl)-3 indole en présence de pyrrolidine conduit non à l'amine attendue mais au (formamido-4 phényl)-1 (pyrrolidiny-2 propyl)-3 indole.



De plus, le rendement reste très faible. Il se produit donc une réduction du groupement nitro en amine primaire qui est ensuite formylée. Nous sommes alors partis du (pyrrolidiny-2 propyl)-3 indole que nous avons phénylé à l'azote par le nitro-4 iodobenzène selon une technique déjà décrite :



La réaction de substitution est complète au bout de 48 heures, mais il se forme des goudrons en cours de chauffage. L'amine se décompose partiellement à la distillation et il est plus prudent de la purifier par chromatographie sur colonne d'alumine.

Les constantes physiques des amines synthétisées et de leurs chlorhydrates ont été groupées en 5 tableaux correspondant dans l'ordre :

- A) aux dérivés du (diméthylamino-2 propyl)-3 indole (Tableau XIV)
- B) aux dérivés du (pyrrolidiny1-2 propyl)-3 indole (Tableau XV)
- C) aux dérivés du (pipéridiny1-2 propyl)-3 indole (Tableau XVI)
- D) aux dérivés du (morpholiny1-2 propyl)-3 indole (Tableau XVII)
- E) aux dérivés du [(méthyl-4 pipéraziny1-1)-2 propyl]-3 indole (Tableau XVIII)

B - PARTIE EXPERIMENTALE

I - AMINES PRIMAIRES

- (chloro-4 benzyl)-1 (amino-2 propyl)-3 indole, 88

a) Base

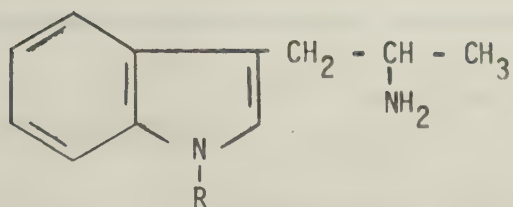
Dans un ballon de 500 cm³ muni d'un réfrigérant à reflux surmonté d'une garde à chlorure de calcium, introduire 16,2 g (0,052 mole) de (chloro-4 benzyl)-1 (hydroxyimino-2 propyl)-3 indole, 150 cm³ de tétrahydrofurane séché sur Na. Puis ajouter lentement 6 g (3 éq.) d'hydruure de lithium aluminium, porter au reflux pendant 3 heures 30. La solution brunit peu à peu. Verser doucement sur un mélange de glace et d'ammoniaque diluée, extraire par l'éther. Traiter la phase organique par une solution d'acide chlorhydrique N. Alcaliniser la phase aqueuse par la soude N et extraire le trouble formé par l'éther à trois reprises. Laver et sécher sur sulfate de sodium. Après distillation du solvant, on récupère 14,1 g d'huile noire. Celle-ci est distillée en cornue (Eb/0,1 : 215-220°). On recueille 6,7 g d'une huile jaune. Rendement : 43 %.

b) Formation du chlorhydrate

Après dissolution de la base dans l'éther sec, traiter par une solution d'éther chlorhydrique. Essorer les cristaux formés : 6,7 g. F_K : 195°.

Recristalliser dans l'isopropanol : F_K : 200°. L'échantillon d'analyse est séché à 85° pendant 4 heures sous 0,1 mm.

TABLEAU XII - I) AMINES PRIMAIRES



N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
							Calculé		Trouvé
87	H	$C_{11}H_{14}N_2$	174,24	77	170-175	97 (a)	C	75,82	75,90
							H	8,10	8,21
							N	16,08	16,09
87a	HC1	$C_{11}H_{15}N_2Cl$	210,70	54		216 (b)	C	62,70	62,93
							H	7,18	7,14
							N	13,32	13,21
							Cl	16,82	16,88
88		$C_{18}H_{19}N_2Cl$	298,83	43	215-220				
88a	HC1	$C_{18}H_{20}N_2Cl_2$	335,29	89		200 (b)	C	64,48	64,67
							H	6,01	6,02
							N	8,35	8,01
							Cl	21,15	19,81
89		$C_{17}H_{17}N_2Cl$	284,78	36		79 (a)	C	71,44	71,78
							H	6,35	6,26
							N	9,80	9,71
							Cl	12,41	
90		$C_{18}H_{20}N_2O$	280,36	31	195-200 / 0,07				

N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
								Calculé	Trouvé
90a	" HCl	$C_{18}H_{21}N_2OCl$	316,82	55		189 (b)	C	68,23	68,23
							H	6,68	6,68
							N	8,84	8,84
							O	5,05	5,05
							Cl	11,20	11,20

II - AMINES SECONDAIRES

- (Butylamino-2 propyl)-3 indole, 97

a) Amine

Chauffer à reflux pendant 25 minutes, 3,4 g (0,02 mole) d'(oxo-2 propyl)-3 indole, 4, dans 7 cm³ (0,1 mole) de butylamine. Evaporer à fond et dissoudre dans 25 cm³ de méthanol. Ajouter peu à peu sur la solution agitée 1,2 g (+ 50 %) de borohydrure de sodium. Maintenir en contact pendant 20 minutes puis évaporer le solvant. Extraire par l'éther en milieu alcalin. Séparer l'amine formée par une solution diluée d'acide acétique. Alcaliniser par la soude N et extraire le trouble formé par l'éther. Après lavages, on sèche la phase organique sur sulfate de sodium et distille le solvant. Par distillation (Eb/0,1 : 180-190), on obtient 3,1 g de (butylamino-2 propyl)-3 indole. Rendement : 67,3 %.

b) Chlorhydrate

Sur la base, on verse une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther. Le chlorhydrate se sépare : 3,4 g. F_K : 170°. Recristalliser dans 5 cm³ de méthanol additionné de benzène et chasser la majeure partie du méthanol par ébullition.

On recueille 2,5 g de sel. F_K : 183°. On recristallise ensuite dans l'isopropanol.

Poids : 2,2 g. F_K : 184° [litt (8) : 178-180°]

Rendement : 65 %.

Analyse : $C_{15}H_{22}N_2 \cdot HCl$: $C_{15}H_{23}N_2Cl$ (266,83)

Calculé %	C : 67,52	H : 8,69	N : 10,50	Cl : 13,29
Trouvé %	67,62	8,67	10,49	13,01

- Méthyl-1 (méthylamino-2 propyl)-3 indole, 92

a) Amine

Dans un autoclave de 250 cm³, introduire 18,7 g (0,1 mole) de méthyl-1 (oxo-2 propyl)-3 indole, 45 cm³ d'une solution alcoolique à 30 % de méthylamine et 3 g de nickel de Raney W₂. Compléter à 100 cm³ avec de l'alcool à 98°. Agiter sous 50 at. d'hydrogène jusqu'à chute de la pression (7 heures). Après refroidissement, filtrer le catalyseur et évaporer le solvant. Traiter l'huile qui se sépare par un excès d'acide acétique N et l'éther. La phase aqueuse acide est alcalinisée par la soude N et le trouble qui se forme, extrait à l'éther. Après lavages, la phase organique est séchée. Par distillation en cornue (Eb/0,1 : 150°), on recueille 16 g d'une huile jaune pâle. Rendement : 79 %. De la phase étherée, neutralisée, lavée et séchée sur Na₂SO₄, on n'isole pas d'alcool : méthyl-1 (hydroxy-2 propyl)-3 indole.

b) Obtention du chlorhydrate

On dissout 14 g (0,07 mole) d'amine dans 20 ml d'éther sec et traite par un excès d'acide chlorhydrique en solution étherée. On chasse le solvant sous vide et purifie par double recristallisation dans un mélange acétate d'éthyle-éthanol (2-1). On isole finalement 12,5 g du chlorhydrate.

Rendement : 75 %. F_K : 174°.

Analyse : C₁₃H₁₈N₂, HCl : C₁₃H₁₉N₂Cl (238,75)

Calculé %	C : 65,39	H : 8,02	N : 11,73	Cl : 14,85
Trouvé %	65,58	8,00	11,75	14,47

c) Maléate

Dissoudre 2 g (0,01 mole) de méthyl-1 (méthylamino-2 propyl)-3 indole dans 20 cm³ d'acétate d'éthyle et 1,16 g (0,01 mole) d'acide maléique dans 20 cm³ du même solvant. Après mélange des deux solutions, on concentre jusqu'à 20 ml et fait cristalliser par agitation et refroidissement. On recristallise dans un mélange (V/V) éthanol-acétate d'éthyle. Poids : 2,8 g. Rendement : 88 %.

F_K : 107°.

Analyse : $C_{13}H_{18}N_2$, $C_4H_4O_4$: $C_{17}H_{22}N_2O_4$ (318,36)

Calculé %	C : 64,13	H : 6,96	N : 8,80	O : 20,10
Trouvé %	64,30	6,95	8,93	

- (méthoxy-4 phényl)-1 (isopropylamino-2 propyl)-3 indole, 100

a) Amine

Verser dans l'autoclave 5,6 g (0,02 mole) de (méthoxy-4 phényl)-1 (oxo-2 propyl)-3 indole dissous dans 100 cm³ d'alcool éthylique, 12,5 cm³ (0,2 mole) d'isopropylamine et 3 g de nickel de Raney W₂ fraîchement préparé. Mettre sous 50 at. d'hydrogène et agiter pendant huit heures à 100°C. Séparer le catalyseur et distiller au bain-marie sous vide. Le résidu est repris par l'éther en milieu acide. De la phase organique, on séparera 4 g d'alcool (méthoxy-4 phényl)-1 (hydroxy-2 propyl)-3 indole qui sera distillé (Eb/0,5 : 240-250) et recristallisé dans l'éther isopropylique : 3 g. F_K : 106°.

La phase aqueuse est neutralisée par l'ammoniaque N. L'amine est extraite par l'éther et distillée en cornue (Eb/0,5 : 240-250). Rendement : 1,15 g (18 %).

b) Chlorhydrate

Cette huile est dissoute dans l'éther et acidifiée par l'acide chlorhydrique sec. On sépare un précipité visqueux que l'on reprend par quelques cm³ d'isopropanol. Après recristallisation dans le même solvant, on recueille par filtration 0,9 g d'une poudre blanche. Rendement : 69 %. F_K : 200-202°.

Analyse : $C_{21}H_{26}N_2O$, HCl : $C_{21}H_{27}N_2OCl$ (358,90)

Calculé %	C : 70,27	H : 7,59	N : 7,81	O : 4,46	Cl : 9,87
Trouvé %	70,44	7,53	7,86		

- (diméthylamino-3 propyl)-1 (méthylamino-2 propyl)-3 indole, 104

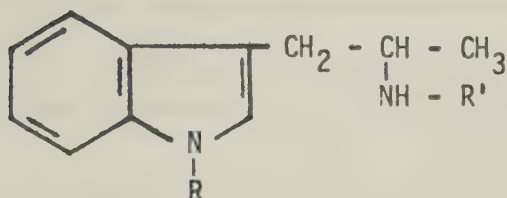
a) Base

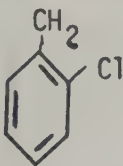
Introduire dans un autoclave de 250 cm³, 17,9 g (0,07 mole) de (diméthylamino-3 propyl)-1 (oxo-2 propyl)-3 indole, 11 g (0,35 mole) de méthylamine en solution alcoolique à 30 % et 2,1 g de nickel de Raney. Ajouter 120 cm³ d'alcool à 98°. Mettre sous pression de 60 at. d'hydrogène et chauffer à 100° pendant 8 heures. Après refroidissement, séparer le catalyseur et distiller l'alcool au bain-marie sous vide. Reprendre le résidu par l'eau et l'éther. Laver les phases éthérées rassemblées par une solution saturée de chlorure de sodium. Sécher sur sulfate de sodium. Evaporer l'éther et distiller en cornue. Eb/0,1 : 185-190. On obtient 17 g d'amine. Rendement 88 %.

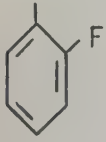
b) Dichlorhydrate

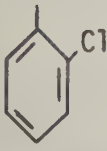
Formation en milieu éther anhydre. Le sel précipité est recristallisé dans le minimum d'éthanol.

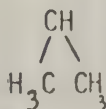
$F_{Cap.}$: 168-170.



N°	R	R'	Formule brute	P.M.	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
								Calculé		Trouvé
91	H	C ₄ H ₉	C ₁₅ H ₂₂ N ₂	230,36	67,3	180-190				
91a	"	"	C ₁₅ H ₂₃ N ₂	266,83	65		184	C	67,52	67,62
	HCl		Cl			(b)	H	8,69	8,67	
							N	10,50	10,49	
							Cl	13,29	13,01	
92	CH ₃	CH ₃	C ₁₃ H ₁₈ N ₂	202,29	79	150-155				
92a	"	"	C ₁₃ H ₁₉ N ₂	238,75	75		174	C	65,39	65,58
	HCl		Cl			(f)	H	8,02	8,00	
							N	11,73	11,75	
							Cl	14,85	14,47	
93		CH ₃	C ₁₉ H ₂₁ N ₂	312,83	77	220-230				
93a	"	"	C ₁₉ H ₂₂ N ₂	349,3	81		165	C	65,33	65,78
	HCl		Cl ₃			(b)	H	6,35	6,45	
							N	8,02	8,06	
							Cl	20,30		

N°	R	R'	Formule brute	P.M.	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
								Calculé		Trouvé
94		CH ₃	C ₁₉ H ₂₁ N ₂ Cl	312,83	84	220-230				
94a	" HCl	"	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ Cl ₂	349,3	75		194 (b)	C H N Cl	65,33 6,35 8,02 20,30	65,28 6,40 7,96
95		CH ₃	C ₁₈ H ₂₀ N ₂	264,35	84	210-215				
95a	" HCl	"	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ Cl	300,82	38		201 (b)	C H N Cl	71,86 7,03 9,31 11,78	71,80 6,97 9,27
96		CH ₃	C ₁₈ H ₁₉ N ₂ F	282,35	83	190-200 /0,05				
96a	" HCl	"	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ F Cl	318,81	83		176 (b)	C H N F Cl	67,81 6,32 8,79 5,96 11,12	67,76 6,35 8,79

°	R	R'	Formule brute	P.M.	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
								Calculé	Trouvé	
7		CH ₃	C ₁₈ H ₁₉ N ₂ F	282,35	90	200-210				
7α	" HCl	"	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ FCl	318,81	87		217 (t)	C H N Cl F	67,81 6,32 8,79 11,12 5,96	68,21 6,38 8,91
8		CH ₃	C ₁₈ H ₁₉ N ₂ Cl	298,81	80	190-200 /0,05				
8α	" HCl	"	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ Cl ₂	335,27	78		185 (b)	C H N Cl	64,47 6,01 8,36 21,16	64,39 6,00 8,39
9		CH ₃	C ₁₈ H ₁₉ N ₂ Cl	298,81	90	210-220				
9α	" HCl	"	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ Cl ₂	335,27	78		192 (b)	C H N Cl	64,47 6,01 8,36 21,16	64,71 5,98 8,38

N°	R	R'	Formule brute	P.M.	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
								Calculé	Trouvé	
100		CH ₃	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O	294,38	70	240-250 /0,5				
100a	" HCl	"	C ₁₉ H ₂₃ N ₂ O Cl	330,85	68		203 (b)	C H N O Cl	68,97 7,01 8,47 4,83 10,72	68,94 7,01 8,47
101			C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O	322,43	18	240-250 /0,5				
101a	" HCl	"	C ₂₁ H ₂₇ N ₂ O Cl	358,90	69		200-202 (b)	C H N O Cl	70,27 7,59 7,81 4,46 9,87	70,44 7,53 7,36
102		CH ₃	C ₁₈ H ₂₂ N ₃	279,37	71	210-220				
102a	" HCl	"	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ Cl ₂	352,3	53		240 (e)	C H N Cl	61,36 6,58 11,92	60,46 6,38 11,97

N°	R	R'	Formule brute	P.M.	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
								Calculé		Trouvé
103	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_5\text{C}_2 \quad \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	CH ₃	C ₁₈ H ₂₉ N ₃	289,45	90	180-185				
103 α	" HCl	"	C ₁₈ H ₃₁ N ₃ Cl ₂	360,37	70		159-160 (i)	C H N Cl	59,98 8,67 11,66 19,69	59,47 8,70 11,52
104	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃	C ₁₇ H ₂₇ N ₃	273,41	88	185-190				
104 α	" HCl	"	C ₁₇ H ₂₉ N ₃ Cl ₂	346,34	73		168-170 (e)	C H N Cl	58,61 8,39 12,06 20,94	58,51 8,41 11,98

III - AMINES TERTIAIRES

Méthode A

Réaction de Leuckart Wallach

- (Diméthylamino-2 propyl)-3 indole, 105

Chauffer pendant 7 heures dans un ballon de Claisen, en distillant très lentement : 4,3 g (0,02 mole) d'(oxo-2 propyl)-3 indole 4, 12 cm³ de diméthylformamide sec et 12 cm³ d'acide formique. Celui-ci est ajouté par une ampoule à raison de 1 à 2 cm³ à chaque heure d'ébullition. La solution s'éclaircit peu à peu. Après refroidissement, traiter par une solution à 20 % de carbonate de sodium et extraire deux fois à l'éther. L'amine est séparée par passage en milieu acide. La solution chlorhydrique est neutralisée et l'amine extraite à l'éther. Après lavages, l'extractum est séché sur sulfate de sodium, puis concentré au rotavapor. Par distillation, on obtient 3,2 g d'huile jaune qui cristallise au contact de l'éther isopropylique. Eb/0,1 : 200-210 (température du bain).

F_K : 116°.

Rendement : 80 %.

L'amine est recristallisée dans 30 cm³ du même solvant. Poids : 2,3 g. F_K : 124° (litt. 8 : 113-114°). Une troisième cristallisation réalisée sur un échantillon fournit un produit à P.F. inchangé.

Rendement en produit cristallisé : 45,5 %.

Analyse : C₁₃H₁₈N₂ (202,30)

Calculé %	C : 77,18	H : 8,97	N : 13,85
Trouvé %	77,42	8,93	13,90

- (Diéthylamino-2 éthyl)-1 (diméthylamino-2 propyl)-3 indole, 117

a) Amine

Après dissolution de 6 g (0,022 mole) de (diéthylamino-2 éthyl)-1 (oxo-2 propyl)-3 indole dans 24 cm³ de diméthylformamide, placer dans un ballon de Claisen et porter au reflux léger. Verser 24 cm³ d'acide formique à 98 % peu à peu sur 24 heures. Après addition d'eau, extraire par l'éther à trois reprises. Laver et sécher l'éther. Evaporer le solvant au bain-marie et distiller lentement sous vide de 0,1 mm (Eb : 175-180). On recueille la première fraction : 4 g. Rendement : 60 %.

b) Formation du dichlorhydrate

Après dissolution de la diamine dans l'éther anhydre, verser un excès d'acide chlorhydrique en solution étherée. Le sel se prend en masse. Chasser sous vide l'excès d'acide chlorhydrique, puis triturer l'huile résiduelle en présence d'acétonitrile à chaud. Le chlorhydrate cristallise. On le purifie par dissolution dans le même solvant. On isole après refroidissement 3,4 g. Rendement : 71 %. F_K : 204-205°.

Analyse : $C_{19}H_{31}N_3 \cdot 2 HCl$: $C_{19}H_{33}N_3Cl_2$ (374,39)

Calculé %	C : 60,95	H : 8,88	N : 11,22	Cl : 18,94
Trouvé %	60,99	8,79	11,23	

- [(pyrrolidiny1)-1)-2 propyl]-3 indole, 118

Chauffer dans un ballon de Claisen, en distillant l'eau, 11 g (0,15 mole) de pyrrolidine, 16,8 g (0,3 mole) d'acide formique à 85 %. Lorsque la température intérieure atteint 140°, ajouter 5,1 g (0,03 mole) d'(oxo-2 propyl)-3 indole et chauffer 4 heures à douce ébullition en ajoutant peu à peu de l'acide formique (8 cm³). Alcaliniser avec de la soude diluée, après refroidissement ; extraire la phase organique par

l'acétate d'éthyle. Séparer l'amine par l'acide chlorhydrique N. Alcaliniser la phase aqueuse, extraire le trouble formé par l'éther. Laver puis sécher l'extractum. Evaporer le solvant et cristalliser le résidu dans l'éther isopropylique. On recueille 5 g d'amine fondant à 113°. Après une deuxième recristallisation dans l'éther isopropylique, le point de fusion s'élève à 115°. Rendement final : 68 % (4,5 g).

- (Diméthylamino-3 propyl)-1 [(pyrrolidiny1-1)-2 propyl]-3 indole, 132

a) Base

Dans un ballon de Claisen plongé dans un bain de glace, introduire 5 g (0,07 mole) de pyrrolidine redistillée. Par une ampoule, verser doucement en 20 minutes 5 cm³ d'acide formique à 98 %. L'addition terminée, chauffer vers 120-140°C. Après élimination de l'eau, introduire 3,5 g (0,014 mole) de (diméthylamino-3 propyl)-1 (oxo-2 propyl)-3 indole, 25. Maintenir sous léger reflux tout en ajoutant peu à peu sur 15 heures 5 cm³ d'acide formique. Laisser refroidir puis ajouter de l'eau et extraire par l'éther en milieu alcalin. Laver puis sécher la phase organique. Evaporer le solvant et purifier par distillation (Eb/0,1 : 195-200). La diamine se présente sous forme d'une huile jaune pâle à consistance sirupeuse. Rendement : 70 % (3 g).

b) Dichlorhydrate

Après dissolution de cette huile dans l'éther sec, verser une solution étherée d'acide chlorhydrique. Sécher sous vide le précipité qui se forme puis dissoudre dans l'isopropanol. Séparer le dichlorhydrate qui s'est formé par agitation au froid. F_K : 226°. Recristalliser dans le même solvant.

Rendement final (calculé à partir de la diamine obtenue) : 79 % : 2,9 g. F_K : 229-230°.

Analyse : $C_{20}H_{31}N_3 + 2 HCl : C_{20}H_{33}N_3Cl_2$

Calculé %	C : 61,84	H : 8,56	N : 10,82	Cl : 18,77
Trouvé %	62,40	8,59	11,02	

Méthode B

1) Réduction par le palladium sur charbon

- [(pyrrolidiny1-1)-2 propyl]-3 indole, 118

A 1,7 g (0,01 mole) d'(oxo-2 propyl)-3 indole 4 dans 20 cm³ de méthanol, ajouter 1 g (0,014 mole) de pyrrolidine. Porter sous reflux pendant 45 minutes. Placer le mélange dans une fiole à hydrogéner. Introduire 0,5 g de charbon palladié à 5 % et réduire l'imine (hydrogène absorbé : 240 cm³ en 3 heures). Filtrer et essorer le catalyseur. Evaporer le méthanol. Reprendre le résidu par l'eau et l'éther. Extraire l'amine par une solution diluée d'acide acétique. Alcaliniser la phase aqueuse par une solution à 20 % de carbonate de sodium. Extraire par l'éther. Après lavages, sécher sur sulfate et concentrer la solution. Dissoudre le résidu cristallin dans l'éther isopropylique (25 cm³ après concentration). Filtrer puis laisser cristalliser au froid.

Poids d'amine isolée: 1,1 g. F_K : 115°.

Après recristallisation dans le même solvant, on récupère 0,7 g (F_K inchangé).

Rendement final : 30 %.

Analyse : $C_{15}H_{20}N_2$ (228,35)

Calculé %	C : 78,90	H : 8,82	N : 12,27
Trouvé %	78,74	8,95	11,98

2) Réduction par le borohydrure de sodium

- [(pipéridinyl-1)2 propyl]-3 indole, 132

Dans un ballon rodé de 100 cm³, introduire 1,7 g (0,01 mole) d'(oxo-2 propyl)-3 indole. Dissoudre dans 10 cm³ de pipéridine. Porter à reflux pendant trente minutes. Evaporer sous vide du rotavapor l'excès de pipéridine. Dissoudre le résidu dans 20 cm³ de méthanol. Mettre sous agitation magnétique. Ajouter doucement 500 mg (2,5 eq.) de borohydrure de sodium, en refroidissant extérieurement le ballon. Laisser trente minutes à température ambiante puis chauffer légèrement sur bain d'huile à la fin. Distiller l'alcool sous vide et reprendre l'huile résiduelle par l'eau et l'éther. Alcaliniser par une solution à 20 % de carbonate de sodium. Extraire le trouble formé à l'éther. Après lavages, sécher sur sulfate de sodium et évaporer le solvant. Distiller le résidu (700 mg) en cornue. Eb/0,1 : 170-180°. On recueille 500 mg, soit un rendement de 13 %.

Cette amine a été analysée sous forme de maléate à partir d'un échantillon obtenu par réaction de Leuckart (rendement : 73 %). Le maléate formé dans l'acétate d'éthyle additionné d'un peu d'acétone est recristallisé dans l'acétone.

F_K : 136. Rendement : 68 %.

Analyse : $C_{16}H_{22}N_2$, $C_4H_4O_4$ $C_{20}H_{16}N_2O_4$ (358,45)

Calculé % :	C : 67,01	H : 7,31	N : 7,82	O : 17,86
Trouvé % :	66,68	7,30	7,67	

3) Réduction par le nickel de Raney W₂

- méthyl-1 [(pipéridinyl-1)-2 propyl]-3 indole, 233

a) base

Introduire 9 g (0,048 mole) d'(oxo-2 propyl)-3 indole et 23 g (0,27 mole) de pipéridine dans un autoclave de 250 cm³. Solubiliser dans 150 cm³ d'alcool et ajouter 4 g de nickel de Raney W₂. Mettre sous 60 at. d'hydrogène et agiter pendant 8 heures à 100°. Après avoir chassé l'excès de gaz, filtrer, laver le nickel à l'alcool et évaporer le filtrat. Reprendre le résidu par l'eau et l'éther. Acidifier la phase organique par l'acide acétique N. Neutraliser la phase aqueuse et extraire le trouble formé par l'éther. Laver puis sécher l'extractum. Evaporer le solvant et distiller en cornue (Eb/0,05 : 145-150°). On recueille 5 g d'huile jaune paille. Rendement : 41 %.

De la phase étherée traitée par l'acide acétique, on a récupéré 5 g de méthyl-1 (hydroxy-2 propyl)-3 indole. Après recristallisation dans l'éther isopropylique, on obtient 2,9 g de cet alcool. Rendement calculé à partir de la cétone : 32 %.

F_{cap.} : 69° (Tableau X).

b) Formation du chlorhydrate

Dissoudre 3 g (0,012 mole) d'amine dans l'éther sec. Faire barboter un courant d'acide chlorhydrique sec et laisser déposer. Après deux re-

cristallisations dans l'isopropanol, le chlorhydrate fond à 247°.
Rendement : 67 % (2,3 g).

Analyse : $C_{17}H_{24}N_2 + HCl : C_{17}H_{25}N_2Cl$ (292,84)

Calculé %	C : 69,72	H : 8,60	N : 9,57	Cl : 12,11
Trouvé %	69,57	8,53	9,51	11,55

Méthode C

- (nitro-4 phényl)-1 [(pyrrolidiny1-1)2 propyl]-3 indole, 130

Dans un réacteur de 500 cm³ équipé d'une agitation mécanique et d'un réfrigérant à reflux, introduire 9,1 g (0,04 mole) de [(pyrrolidiny1-1)2 propyl]-3 indole (préparé par réaction de Leuckart avec un rendement de 92 %). Dissoudre dans 140 cm³ d'anisole et ajouter 20 g (0,08 mole) de nitro-4 iodobenzène, 22 g de cuivre en poudre et 40 g de carbonate de potassium anhydre. Porter à ébullition et laisser sous agitation pendant 40 heures. Après refroidissement, filtrer. Laver abondamment le cuivre et le carbonate par du chlorure de méthylène. Distiller les solvants. Reprendre par l'eau et le chlorure de méthylène. Acidifier la phase organique par l'acide chlorhydrique N. Alcaliniser la phase acide, extraire par l'acétate d'éthyle et sécher sur carbonate de potassium. Après filtration, évaporer le solvant et distiller en cornue. Séparer la première fraction (0,5 g) qui bout vers 200°/0,1 : [(pyrrolidiny1-1)-2 propyl]-3 indole. L'amine substituée distille vers 250-260/0,1.

Rendement : 37 % (5,2 g).

Purifier l'huile épaisse recueillie par passage sur colonne d'alumine (solvants : chloroforme-éthanol : 8-2). Former le chlorhydrate dans l'éther sec. Chasser le solvant et l'excès d'acide sous vide au bain d'eau pendant 4 heures. Laver abondamment le chlorhydrate par l'éther éthylique. Les 4,3 g recueillis sont repris par l'éther éthylique et le minimum d'isopropanol pour dissoudre à chaud le chlorhydrate.

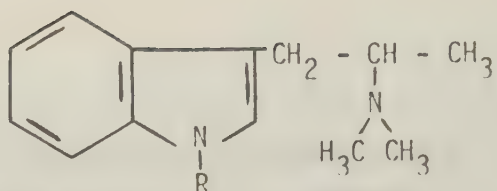
Rendement après recristallisation : 74 % (3,2 g).

F._{cap.} : 169-170° (brunit vers 150°).

Analyse : $C_{21}H_{23}N_3O_2 + HCl : C_{21}H_{24}N_3O_2Cl$ (385,88)

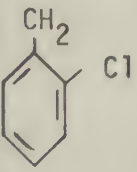
Calculé %	C : 65,36	H : 6,27	N : 10,89	Cl : 9,19
Trouvé %	64,93	6,31	10,79	

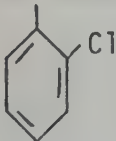
TABLEAU XIV - III) AMINES TERTIAIRES

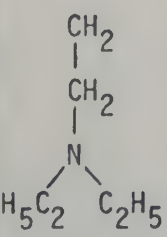


A - (Diméthylamino-2 propyl)-3 indoles
substitués sur l'azote indolique

N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
							Calculé		Trouvé
105	H	$C_{13}H_{18}N_2$	202,30	45,5	200-210	124 (a)	C	77,18	77,1
							H	8,97	8,9
							N	13,85	13,9
106	CH ₃	$C_{14}H_{20}N_2$	216,32	80	150-155 /0,05				
106α	" HCl	$C_{14}H_{21}N_2Cl$	252,78	67		230 (f)	C	66,52	66,5
							H	8,37	8,3
							N	11,08	11,0
							Cl	14,02	13,9
107		$C_{20}H_{24}N_2$	292,42	69					
107α	" HCl	$C_{20}H_{25}N_2Cl$	328,89	60		161 (b)	C	73,03	72,9
							H	7,66	7,6
							N	8,52	8,5
							Cl	10,79	9,9
108		$C_{20}H_{23}N_2F$	310,43	89					

N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
							Calculé		Trouvé
208a	" HCl	$C_{20}H_{24}N_2FCl$	346,89	55		160 (h)	C H N F Cl	69,25 6,97 8,08 5,48 10,22	68,91 6,87 7,36 4,99 9,76
209	 Cl	$C_{20}H_{23}N_2Cl$	326,86	86	220-230				
209a	" HCl	$C_{20}H_{24}N_2Cl_2$	363,86	84		189 (b)	C H N Cl	66,11 6,66 7,71 19,51	66,45 6,71 7,68
210	 Cl	$C_{20}H_{23}N_2Cl$	326,86	86	225-235				
210a	" HCl	$C_{20}H_{24}N_2Cl_2$	363,32	78		177 (b)	C H N Cl	66,11 6,66 7,71 19,51	66,11 6,60 7,68
211	 OCH ₃	$C_{21}H_{26}N_2O$	322,46						

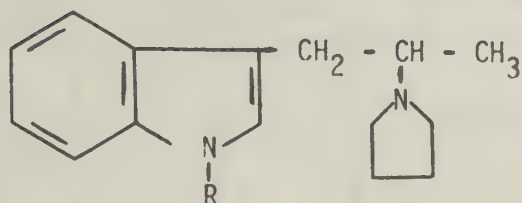
N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
								Calculé	Trouvé
222a	" HCl	$C_{21}H_{27}N_2OCl$	358,93	50		157 (b)	C H N O Cl	70,28 7,58 7,80 4,46 9,98	69,70 7,47 7,45 4,45 10,35
222		$C_{19}H_{22}N_2$	278,38	93	195-200				
222a	" HCl	$C_{19}H_{23}N_2Cl$	314,84	76		202 (b)	C H N Cl	72,48 7,36 8,90 11,26	72,43 7,32 8,86
223		$C_{19}H_{21}N_2F$	296,37	93	190-200 /0,05				
223a	" HCl	$C_{19}H_{22}N_2FCl$	332,84	78		241 (b)	C H N F Cl	68,56 6,66 8,42 5,71 10,65	68,98 6,76 8,43
224		$C_{19}H_{21}N_2Cl$	312,83	74	200-210				

N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
							Calculé		Trouvé
224a	" HCl	$C_{19}H_{22}N_2Cl_2$	349,30	81		184 (j)	C H N Cl	65,33 6,35 8,02 20,30	65,17 6,41 7,98
225		$C_{19}H_{21}N_2Cl$	312,83	91	220-230				
225a	" HCl	$C_{19}H_{22}N_2Cl_2$	349,30	83		252 (b)	C H N Cl	65,33 6,35 8,02 20,30	65,06 6,28 8,05
226		$C_{20}H_{24}N_2O$	308,41	79	230-240				
226a	" HCl	$C_{20}H_{25}N_2OCl$	344,87	85		194 (b)	C H N O Cl	69,65 7,31 8,12 4,64 10,28	69,58 7,35 8,06
227		$C_{19}H_{31}N_3$	337,92	60	175-180				

N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
								Calculé	Trouvé
117a	"	$C_{19}H_{33}N_3Cl_2$	374,39	71		204-205 (i)	C	60,95	60,99
							H	8,88	8,79
							N	11,12	11,23
							Cl	18,94	
	HCl								

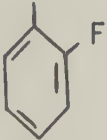
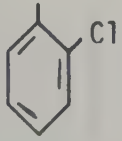
TABLEAU XV

B - Dérivés du (pyrrolidinyl-2 propyl)-3 indole



N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
							Calculé		Trouvé
228	H	C ₁₅ H ₂₀ N ₂	228,35	Méthode A 66		115 (a)	C	78,90	78,74
				Méthode B 30			H	8,82	8,95
							N	12,27	11,98
229	CH ₃	C ₁₆ H ₂₂ N ₂	242,35	83,5	180-185				
229 α	"	C ₁₆ H ₂₅ N ₂ Cl	278,82	74		229 (f)	C	68,92	68,69
							H	8,31	8,29
							N	10,05	10,03
							Cl	12,71	
220		C ₂₂ H ₂₆ N ₂	318,44	84					
220 α	"	C ₂₂ H ₂₇ N ₂ Cl	354,91	76		176 (b)	C	74,45	74,24
							H	7,67	7,67
							N	7,89	7,87
							Cl	9,99	9,38
221		C ₂₂ H ₂₅ N ₂ F	336,44	86					

N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
							Calculé		Trouvé
121a	" HCl	$C_{22}H_{26}N_2FCl$	372,90	65		112-113 (k)	C	70,85	68,87
							H	7,03	6,87
							N	7,51	7,04
							F	5,10	4,62
							Cl	9,51	9,10
122		$C_{22}H_{25}N_2Cl$	352,89	84	230-240				
122a	" HCl	$C_{22}H_{26}N_2Cl_2$	389,36	68		188 (g)	C	67,86	67,93
							H	6,73	6,71
							N	7,19	7,17
							Cl	18,21	
123		$C_{23}H_{28}N_2O$	348,50	58					
123a	" HCl	$C_{23}H_{29}N_2OCl$	384,96	58		194 (b)	C	71,75	71,33
							H	7,59	7,50
							N	7,28	6,87
							O	4,16	
							Cl	9,21	9,84
124		$C_{21}H_{24}N_2$	304,42	94	230-235				

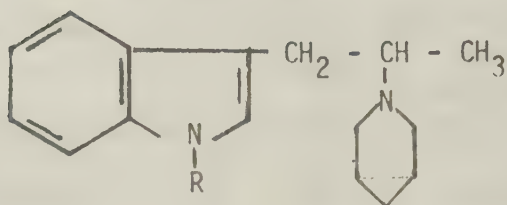
N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
							Calculé		Trouvé
124a	" HCl	$C_{21}H_{25}N_2Cl$	340,88	79		206 (b)	C H N Cl	73,99 7,39 8,22 10,40	73,65 7,34 8,18
125		$C_{21}H_{23}N_2F$	322,41	80	220-230				
125a	" HCl	$C_{21}H_{24}N_2FCl$	358,87	65		168-169 (1)	C H N F Cl	70,28 6,74 7,31 5,29 9,88	69,92 6,69 7,76
126		$C_{21}H_{23}N_2F$	322,41	77	220-230				
126 a	" HCl	$C_{21}H_{24}N_2FCl$	358,87	80		202 (g')	C H N F Cl	70,28 6,74 7,81 5,29 9,88	70,62 6,77 7,71
127		$C_{21}H_{23}N_2Cl$	338,87	88	230-240				

N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
							Calculé		Trouvé
127a	" HCl	$C_{21}H_{24}N_2Cl_2$	375,33	78		298 (i)	C H N Cl	67,20 6,44 7,46 18,90	67,36 6,37 7,39
128	 Cl	$C_{21}H_{23}N_2Cl$	388,87	91	240-245				
128a	" HCl	$C_{21}H_{24}N_2Cl_2$	375,33	79		216 (i)	C H N Cl	67,20 6,44 7,46 18,90	67,10 6,36 7,41
129	 OCH ₃	$C_{22}H_{26}N_2O$	334,44	73	270-280 /0,5				
129a	" HCl	$C_{22}H_{27}N_2OCl$	370,91	61		178-180 (b)	C H N O Cl	71,23 7,34 7,55 4,31 9,56	71,51 7,35 7,57
130	 NO ₂	$C_{21}H_{23}N_3O_2$	349,42	37	250-260				

N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
								Calculé	Trouvé
230 a	" HCl	$C_{21}H_{24}N_3O_2Cl$	385,88	74		169-170 (j')	C H N O Cl	65,36 10,89 6,27 8,29 9,18	64,93 10,79 6,31
231	$ \begin{array}{c} CH_2 \\ \\ CH_2 \\ \\ CH_2 \\ \\ H_3C-N-CH_3 \end{array} $	$C_{20}H_{31}N_3$	313,47	70	195-200				
231 a	" 2 HCl	$C_{20}H_{33}N_3Cl$	388,42	79		229-230 (b) cap.	C H N Cl	61,84 8,56 10,82 18,77	62,40 8,59 11,02 11,02

TABLEAU XVI

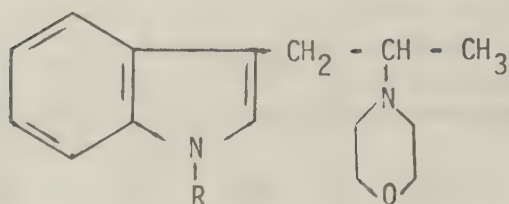
C - Dérivés du [(pipéridinyl-1)-2 propyl]-3 indole



N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
							Calculé		Trouvé
132	H	$C_{16}H_{22}N_2$		73	170-180				
132 α	maléate acide	$C_{20}H_{26}N_2O_4$	358,45	53		136 (h)	C H N O	67,01 7,31 7,82 17,86	66,6 7,3 7,6
133	CH ₃	$C_{17}H_{24}N_2$	256,38	Méthode B Autoclave 40	145-150 /0,05				
133 α	" HCl	$C_{17}H_{25}N_2Cl$	292,84	67		247 (c)	C H N Cl	69,72 8,60 9,57 12,11	69,5 8,5 9,5 11,5
134		$C_{23}H_{28}N_2$	332,47	92					
134 α	" HCl	$C_{23}H_{29}N_2Cl$	368,94	66		242 (d)	C H N Cl	74,87 7,92 7,59 9,62	74,7 7,8 7,5 8,8
135		$C_{22}H_{26}N_2$	318,45	84	210-215				

N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
								Calculé	Trouvé
235a	"	$C_{22}H_{27}N_2Cl$	354,91	69		240-42 (c)	C	74,04	74,00
							H	7,63	7,69
							N	7,85	7,81
							Cl	9,93	
	HCl								
236		$C_{23}H_{28}N_2O$	348,47	71	270-280 /0,05	98 (a)	C	79,27	79,35
							H	8,10	8,13
							N	8,04	8,08
							O	4,59	
	OCH ₃								

D - Dérivés du [(morpholinyl-1)-2 propyl]-3 indole

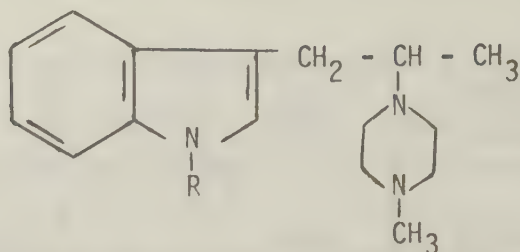


N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
							Calculé	Trouvé	
137	H	$C_{15}H_{20}N_2O$	244,35	69		139 (a)	C 73,73 H 8,25 N 11,47 O 6,55	74,0 8,3 11,4	
138	CH ₃	$C_{16}H_{22}N_2O$	258,35	58	180-185				
138 α	" HCl	$C_{16}H_{23}N_2OCl$	294,82	58		256 (f)	C 65,16 H 7,86 N 9,50 O 5,43 Cl 12,03	64,6 7,8 9,4	
139		$C_{22}H_{26}N_2O$	334,47	73					
139 α	" HCl	$C_{22}H_{27}N_2OCl$	370,94	54		230 (d)	C 71,23 H 7,34 N 7,55 O 4,31 Cl 9,57	71,8 7,38 7,51	
140		$C_{21}H_{24}N_2O$	320,42	80	225-230				

N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
							Calculé	Trouvé	
140a	" HCl	$C_{21}H_{25}N_2OCl$	365,88	93		223 (b)	C H N O Cl	70,67 7,06 7,85 4,48 9,93	70,41 6,98 7,81
141	 OCH ₃	$C_{22}H_{25}N_2O_2$	350,44	57	260-270 /0,05	86 (a)	C H N	75,39 7,48 7,99	75,37 7,43 8,01

TABLEAU XVIII

E - Dérivés du [(méthyl-4 pipérazinyl-1)-2 propyl]-3 indole



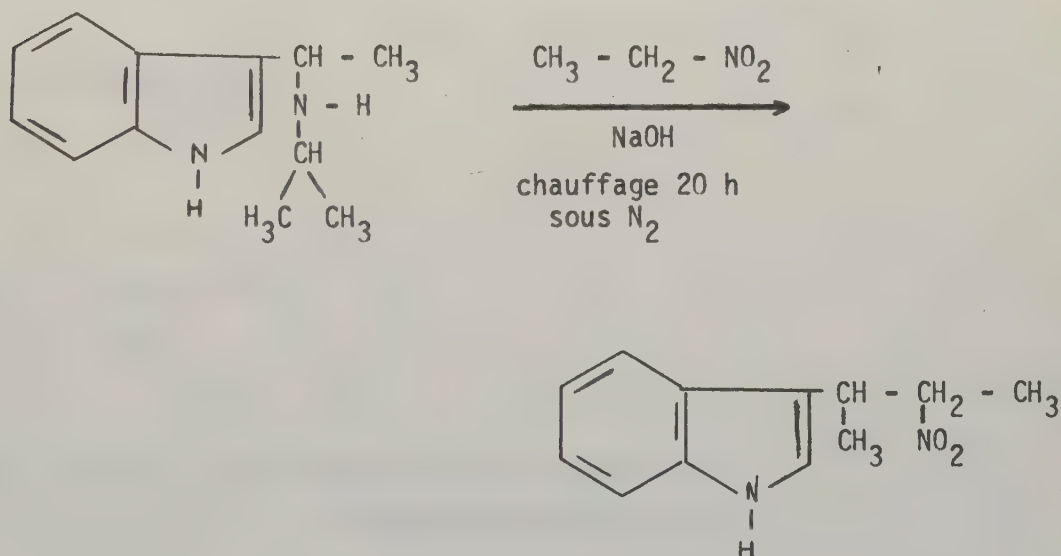
N°	R	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
							Calculé	Trouvé	
242	H	$C_{16}H_{22}N_3$	256,38	45		149 (a)	C 74,96 H 8,65 N 16,39	74,7 9,0 16,2	
243	CH_3	$C_{17}H_{25}N_3$	273,41	37	215-220				
243 a	" HCl	$C_{17}H_{27}N_3Cl_2$	346,34	74		232 (f)	C 58,95 H 7,85 N 12,13 Cl 21,07	59,20 7,87 12,0	
244		$C_{23}H_{29}N_3O$	363,49	35	260-270 /0,05				
244 a	" HCl	$C_{23}H_{31}N_3OCl_2$	436,42	65		216 (i)	C 63,29 H 7,16 N 9,63 O 3,67 Cl 12,45	62,0 7,1 9,4	

CHAPITRE IV

DERIVES DE L'(OXO-2 PROPYL)-3 INDOLE SUBSTITUES
SUR L'AZOTE ET LE CARBONE 1

Nous n'avons pas relevé dans la littérature de réaction de substitution directe du carbone 1 de l'(oxo-2 propyl)-3 indole.

HEATH-BROWN et PHILPOTT (8) ont préparé quelques dérivés méthylés par une voie détournée. Ils font réagir le nitroéthane sur l'(isopropyl-amino-1 éthyl)-3 indole (85) pour obtenir le (méthyl-1 nitro-2 propyl)-3 indole.



Ils ont suivi le mode opératoire préconisé par SNYDER et KATZ (86)

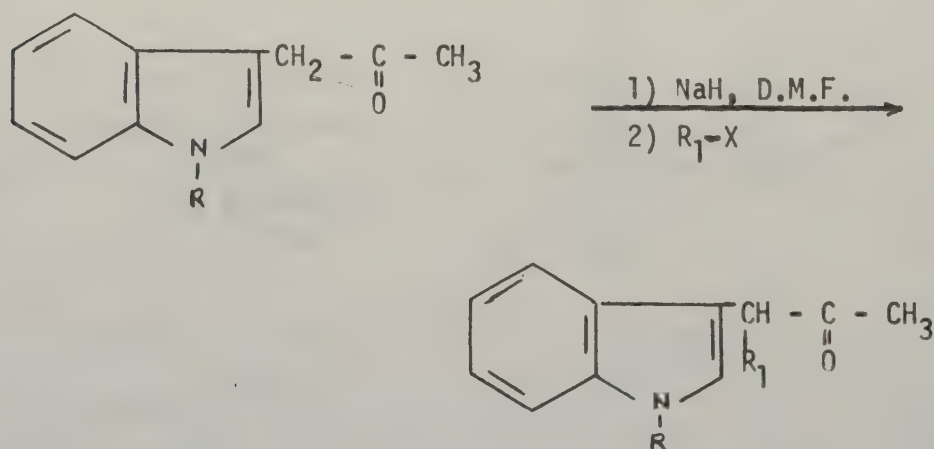
Par réaction de NEF, on prépare la cétone substituée qui peut ensuite servir à l'obtention d'oximes, d'alcools ou d'amines.

La réaction d'aminocoxylation directe de 1'(oxo-2 propyl)-3 indole conduit, nous l'avons vu, à des mélanges d'amines. Cependant, après blocage de l'azote indolique par des substituants alcoyles, phényles ou même benzyles, il est possible de substituer uniquement le CH_2 .

Nous avons fixé sur le carbone 1 les chaînes suivantes :

- diméthylamino-2 éthyle
- diéthylamino-2 éthyle
- diméthylamino-3 propyle.

Cette réaction de substitution se fait par l'intermédiaire des amines chlorées correspondantes. Nous avons opéré dans le diméthylformamide après sodation de la cétone par l'hydruire de sodium :



R = alcoyle, dialcoylaminoalcoyle, benzyle, phényle.
 R_1 = dialcoylaminoalcoyle.

Nous reviendrons sur l'étude de la réaction d'aminocoxylation dans

le chapitre I de la cinquième partie. Cette partie est consacrée à l'étude des dérivés préparés à partir des cétones substituées sur l'azote et le carbone 1 : oximes, alcools, amines.

Q U A T R I E M E P A R T I E

ETUDE DES DERIVES DE L'(HYDROXY-IMINO-2 PROPYL)-3 INDOLE

SUBSTITUES SUR L'AZOTE

QUATRIEME PARTIE

CHAPITRE I

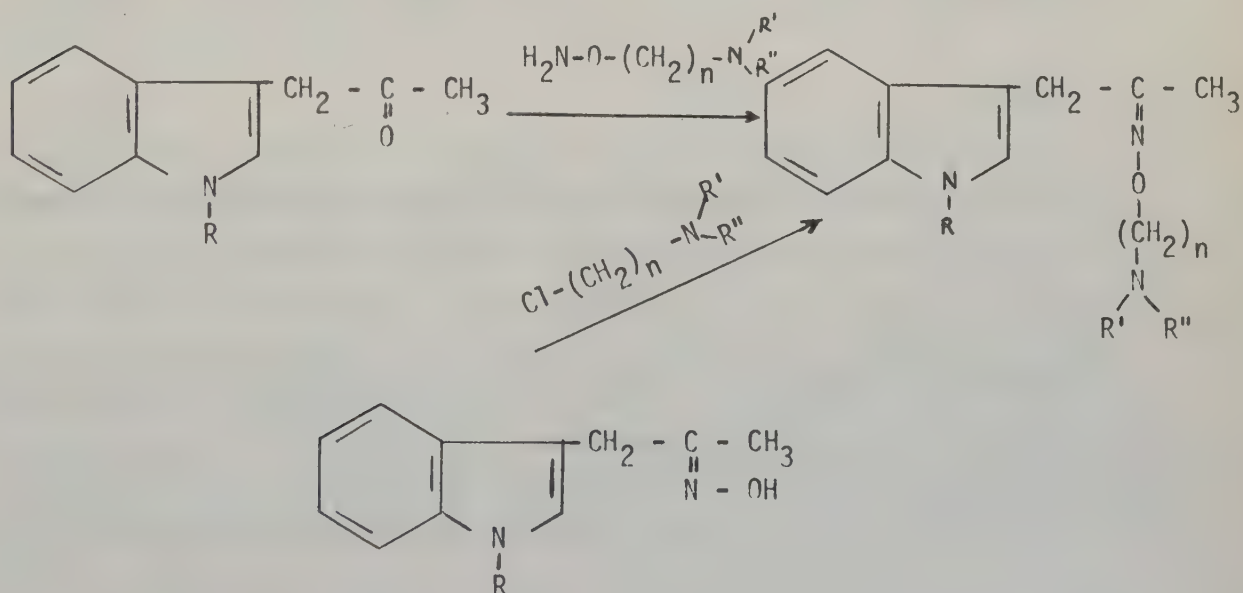
PREPARATION DES DIALCOYLAMINOALCOYLOXYIMINES

A - PARTIE THEORIQUE

Deux méthodes sont couramment employées pour l'obtention des oxyimino-éthers.

1) La première consiste à former l'oxime à partir de la cétone puis à faire réagir un dérivé halogéné sur le dérivé sodé de l'oxime.

2) La seconde consiste à condenser des dérivés O, substitués de l'hydroxylamine sur la cétone.



N°	R	n	R', R''
245	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	2	$-\text{CH}_3$
246	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	2	$-\text{C}_2\text{H}_5$
247	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	3	$-\text{CH}_3$
248	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	2	$-\text{CH}_3$
249	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	2	$-\text{C}_2\text{H}_5$
250	C_6H_5-	2	$-\text{CH}_3$
251	C_6H_5-	2	$-\text{C}_2\text{H}_5$
252	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2	$-\text{CH}_3$
253	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	2	$-\text{C}_2\text{H}_5$

- Le dérivé métallé de l'oxime peut être obtenu soit par action du sodium dans l'alcool absolu au reflux (102), soit par action de l'hydrure de sodium dans le diméthylformamide ou du tertiobutylate de potassium dans le diméthylsulfoxyde (103).

La condensation du dérivé halogéné se fait ensuite soit dans le D.M.S.O. ou le D.M.F., à température ambiante ou à 100-110°.

L'emploi de bases fortes est justifiée par la forte tendance de certaines oximes à se transformer en amides (réarrangement de Beckman).

- Dans le second cas, la condensation des chlorhydrates d'alcoyl-oxyamines sur la cétone, peut se faire en milieu pyridine-méthanol chlorhydrique. On traite à reflux pendant 20 à 40 heures. L'oximation semble plus rapide dans l'acétone en présence de potasse sèche (6 heures de reflux) (102).

Une méthode assez longue mais fournissant d'excellents rendements a été indiquée par HAMOR, BRESLOW et FISCH pour la synthèse d'alcoyl-oxyamines (104). Par condensation de dérivés chlorés sur la N-hydroxyphthalimide suivie d'une hydrazinolyse, on obtient des benzyloxyamines avec un rendement de 60 à 90 %.

Ayant déjà obtenu les oximes, nous avons préféré les alcoyler. La condensation a été faite dans le diméthylformamide après sodation de l'oxime par l'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile. Nous avons maintenu le milieu réactionnel à 60-75° pendant 4 heures. Les dialcoylaminoalcoyloxyimines synthétisées ont été séparées de l'oxime qui n'avait pas réagi par l'acide acétique ou l'acide chlorhydrique dilué dans le cas où l'azote indolique portait un substituant phényle ou benzyle. Dans le cas où l'azote était déjà substitué par une chaîne amino-alcoyle nous

avons pu isoler l'alcoyloxyimine par distillation. En effet, contrairement aux oximes qui se décomposent à la distillation, leurs dérivés O-alcoylés sont suffisamment stables pour être purifiés par cette voie. Ils se présentent sous forme d'huiles visqueuses que nous avons salfifiées par l'acide maléique, l'acide fumarique ou l'acide citrique.

B) PARTIE EXPERIMENTALE

- Benzyl-1 [(diméthylamino-2 éthoxyimino)-2 propyl]-3 indole, 145
(fumarate acide)

Dans une fiole conique de 250 cm³, introduire 5,6 g (0,02 mole) de benzyl-1 (hydroxyimino-2 propyl)-3 indole, 60 cm³ de diméthylformamide anhydre. Après dissolution, ajouter lentement 1,2 g (+ 20 %) d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile. Laisser sous agitation magnétique à la température réactionnelle pendant 10 minutes puis verser d'un seul coup 2,5 g (+ 10 %) de diméthylamino-1 chloro-2 éthane. Porter à 75° sous agitation pendant 4 heures ; la solution devient jaunâtre et se trouble. Après refroidissement, verser sur eau glacée et extraire l'huile qui se sépare par l'éther ; séparer l'amine formée par l'acide acétique dilué. Alcaliniser par la soude N et extraire le trouble formé par l'éther. Laver l'extractum étheré par l'eau et sécher sur sulfate de sodium. Evaporer l'éther et distiller en cornue. Eb/0,1 mm : 220-230°. On récupère 3,8 g d'huile jaunâtre. Rendement : 54 %. Traiter avec 1,3 g d'acide fumarique dans l'acétone. On recueille 3,8 g à F_K : 110°. Recristalliser dans l'acétone. F_K : 122°. L'échantillon d'analyse est recristallisé dans le même solvant. F_K : 123°. Rendement final : 68 %.

Analyse : C₂₂H₂₇N₃O + C₄H₄O₄ = C₂₆H₃₁N₃O₅ (465,56)

Calculé %	C : 67,08	H : 6,71	N : 9,03	O : 17,18
Trouvé %	67,20	6,75	8,95	

- Diéthylaminoéthyl-1 [(diéthylamino-2 éthoxy-imino)-2 propyl]-3
indole, 153 (Bicarbonate)

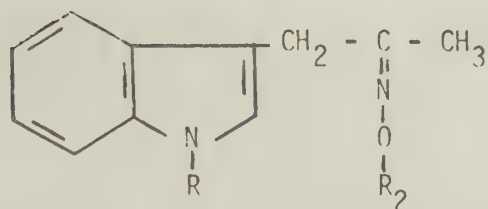
Dans un erlen rodé de 250 cm³, surmonté d'un tube à chlorure de cal-

cium, placer 6,5 g (0,0225 mole) de diéthylamino éthyl-1 (hydroxyimino-2 propyl)-3 indole. Dissoudre dans 50 cm³ de diméthylformamide sec. Faire le dérivé sodé de l'oxime par addition de 1,3 g (+ 20 %) d'hydru-
re de sodium à 50 % dans l'huile. Maintenir 15 minutes sous agitation
magnétique et ajouter 3,4 g (+ 10 %) de diéthylamino-1 chloro-2 éthane.
Après avoir placé l'Erlenmeyer dans un bain d'huile, chauffer à 60° pendant
4 heures. Laisser refroidir et verser sur glace. Extraire l'huile par
l'éther. Laver puis sécher la phase organique. Evaporer le solvant et
distiller en cornue. Eb/0,1 mm : 215-220. Les 6,6 g recueillis sont re-
distillés. On récupère 6,3 g. Rendement : 69 %. Dissoudre 7 g (0,033 mole)
d'acide citrique hydraté dans 20 cm³ d'éthanol. Verser sur la solution
alcoolique chaude de la diamine. Laisser refroidir et ajouter un peu
d'acétate d'éthyle pour faire cristalliser ; par essorage, on recueille
10,60 g de bicitrate (F_K : 129°) que l'on recristallise dans 15 cm³
d'éthanol. Rendement final : 67 % (9 g). F_K : 131-133°.

Analyse : $C_{23}H_{38}N_4O + C_{12}H_{16}O_{14} : C_{35}H_{54}N_4O_{15}$ (770,71)

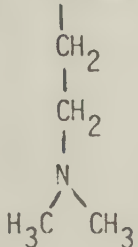
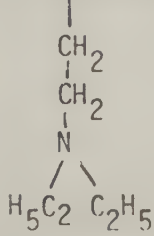
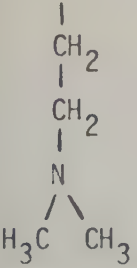
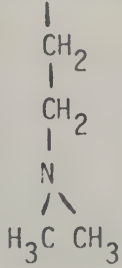
Calculé %	C : 54,64	H : 7,06	N : 7,27	O : 31,14
Trouvé %	54,79	6,96	7,26	

TABLEAU XIX

I) DIALCOYLAMINOALCOYL-OXYIMINES

N°	R	R ₂	Formule brute	P.M.	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
									Cal.	Tr.
245			C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O	349,49	54	220-230				
245 a	" fumarate acide	"	C ₂₆ H ₃₁ N ₃ O ₅	465,56	68		123 (h)	C H N O	67,08 6,71 9,03 17,18	67,20 6,75 8,95
246			C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O	377,53	39	220-230		C H N O	76,36 8,28 11,13 4,23	76,51 8,33 11,03
247			C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O	363,52	72	225-230				

N°	R	R ₂	Formule brute	P.M.	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
									Cal.	Tr.
147a	" fumarate acide	$ \begin{array}{c} \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array} $	C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₅	479,59	32		122 (h)	C H N O	67,63 6,93 8,76 16,68	67,63 6,93 8,76 16,68
148		$ \begin{array}{c} \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array} $	C ₂₂ H ₂₆ N ₃ O Cl	383,91	38	225-230				
148a	" citrate	"	C ₂₈ H ₃₄ N ₃ O ₈ Cl	576,03	68		96-98 (f)	C H N O Cl	58,38 5,95 7,29 22,22 6,15	58,38 5,95 7,29 22,22 6,15
149		$ \begin{array}{c} \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_5\text{C}_2 \quad \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} $	C ₂₄ H ₃₀ N ₃ O Cl	411,96	30	230-240				
149a	" citrate	"	C ₃₀ H ₃₈ N ₃ O ₈ Cl	604,08	65		99-100 (f)	C H N O Cl	59,64 6,34 6,96 21,19 5,87	59,64 6,34 6,96 21,19 5,87

N°	R	R ₂	Formule brute	P.M.	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
									Cal.	Tr.
50			C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O	335,43	53	210-220				
50 a	" citrate	"	C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₈	527,56			136 (e)	C H N O	61,47 6,30 7,96 24,26	61,49 6,31 7,94
51			C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O	363,49	58	220-230				
51 a	" citrate	"	C ₂₉ H ₃₇ N ₃ O ₈	555,61	78		95-96	C H N O	62,69 6,71 7,56 23,03	62,91 6,73 7,62
52			C ₁₉ H ₃₀ N ₄ O	330,59	70	195-210				
52 a	" Bimaléate	"	C ₂₇ H ₃₈ N ₄ O ₉	562,63	66		112 (q)	C H N O	57,64 6,81 9,94 25,61	57,43 6,80 9,79

N°	R	R ₂	Formule brute	P.M.	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
									Cal.	Tr.
253	$ \begin{array}{c} \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_5\text{C}_2 \quad \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} $	$ \begin{array}{c} \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_5\text{C}_2 \quad \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} $	C ₂₃ G ₃₈ N ₄ O	410,49	69	215-220				
253 α	" Bicitrate	"	C ₃₅ H ₅₄ N ₄ O ₁₅	770,71	67		131-133 (e)	C H N O	54,54 7,06 7,27 31,14	54,79 6,96 7,26

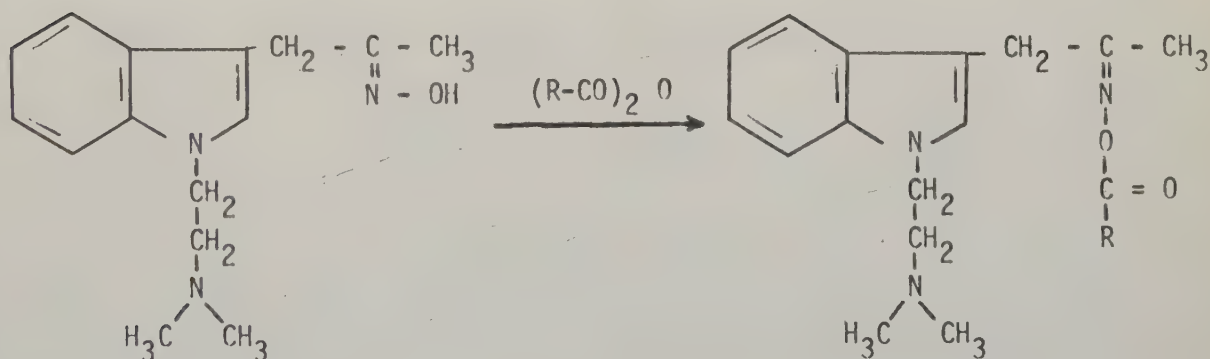
CHAPITRE II

PREPARATION DES OXYIMINO-ESTERS

A) PARTIE THEORIQUE

L'estérification des oximes par les chlorures d'acides ou les anhydrides d'acides conduit aux oxyimino-esters. Dans la mesure où on craint un réarrangement de Beckman, il est nécessaire d'opérer en milieu alcalin. Ainsi KOCHHAR, WILLIAMS et FAN (103) dissolvent l'oxime dans un mélange acétone-eau renfermant un grand excès de soude, ou font réagir un chlorure d'acide sur l'oxime préalablement sodé par l'hydrure de sodium dans le tétrahydrofurane.

Dans le cas du diméthylaminoéthyl-1 (hydroxyimino-2 propyl)-3 indole, la transformation en amide n'est guère à craindre, aussi avons-nous utilisé les anhydrides comme solvants.



Après 20 à 30 minutes de chauffage au bain-marie, les solvants sont chassés sous vide et l'imino-ester est extrait en milieu alcalin par l'éther. L'huile recueillie est purifiée par distillation. L'absence de la bande enveloppe vers 3300 cm^{-1} , caractéristique du groupement O-H de l'oxime, confirme la transformation en ester. On obtient des dérivés cristallisés par formation de maléates acides dans l'acétate d'éthyle.

B) PARTIE EXPERIMENTALE

- Diméthylamino éthyl-1 (acétoxyimino-2 propyl-1)-3 indole, 154
(maléate acide)

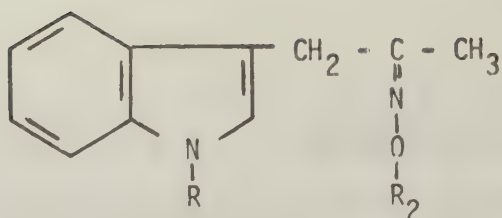
Dans un ballon rodé muni d'un réfrigérant, introduire 6,2 g (0,024 mole) de diméthylamino-éthyl-1 (hydroxyimino-2 propyl)-3 indole, 20 cm³ d'anhydride acétique. Porter sur le bain-marie pendant 20 minutes ; la solution rougit à la fin. Distiller les solvants soigneusement sous-vide, reprendre le résidu huileux avec de l'eau, alcaliniser par une solution à 20 % de carbonate de sodium et extraire à l'éther. Laver plusieurs fois à l'eau et sécher sur sulfate de sodium, évaporer le solvant. Traiter les 5,5 g d'huile épaisse par 1,9 g d'acide maléique dans l'acétate d'éthyle. Le sel se prend en masse. Revenir à la base par alcalinisation et purifier l'amine par distillation en cornue. Eb/0,1 : 200-210 ; poids : 2,9 g. Il reste un résidu indistillable dans la cornue. Le sel formé à partir d'1,1 g d'acide maléique dans l'acétate d'éthyle recristallise très mal dans différents solvants. L'analyse a été faite sur le produit brut.

Analyse : $C_{17}H_{23}N_3O_2 + C_4H_4O_4 = C_{21}H_{27}N_3O_6$ (417,47)

Calculé %	C : 60,41	H : 6,52	N : 10,07	O : 23
Trouvé %	60,39	6,39	9,82	

TABLEAU XX

II) OXYIMINO-ESTERS



N°	R	R ₂	Formule brute	P.M.	Rdt %	Eb/0,1	F°C *	ANALYSE ELEMENTAIRE		
									Cal.	Tr.
254			C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₂	301,40	76	200-210				
254 a	" maléate acide	"	C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₆	417,47	55		fusion pâteuse vers 100°	C H N O	60,41 6,52 10,07 23	60,31 6,31 9,82
255			C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₂	315,42	75					
255a	" maléate acide	"	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₆	431,49	61		100° fusion pâteuse	C H N O	61,24 6,77 9,74 22,25	60,54 6,61 9,66

* Formation du maléate acide dans l'acétate d'éthyle

C I N Q U I E M E P A R T I E

DERIVES DE L'(OXO-2 PROPYL)-3 INDOLE SUBSTITUES SUR

L'AZOTE ET LE CARBONE 1

CINQUIEME PARTIE

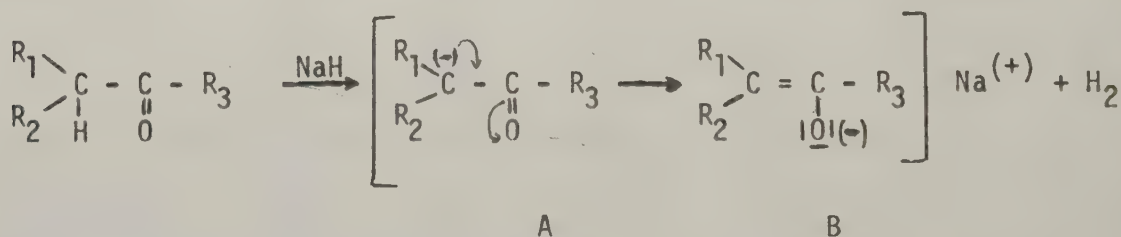
CHAPITRE I

SUBSTITUTION DU CARBONE METHYLENIQUE

A - PARTIE THEORIQUE

I - AMINOALCOYLATION DU CARBONE 1

Les composés carbonylés présentant au moins un atome d'hydrogène sur le carbone en α du $\text{C}=\text{O}$ manifestent une faible acidité vis-à-vis des bases fortes. La neutralisation de tels corps par l'hydrure de sodium donne des sels à anion mésomère du type énolate selon le schéma :

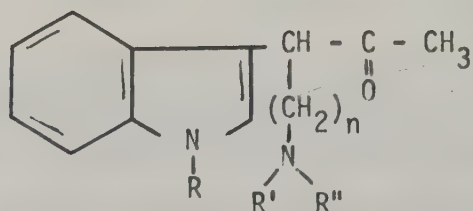
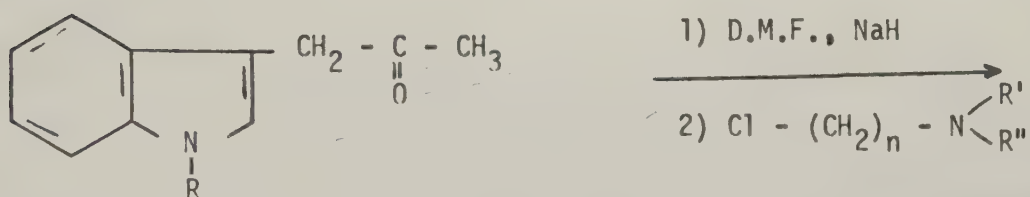


Bien que l'état réel de l'anion mésomère dans les cétones tende vers la formule limite B, l'alcoylation se fait comme si l'énolate de sodium possédait exclusivement la constitution A, cette forme étant d'autant plus prédominante que le milieu réactionnel est moins polaire. L'alcoylation se produira plus rapidement sur le carbone α le plus substitué, puisque ce carbone participe davantage à la forme énolique. Ceci est le cas dans les réactions d'alcoylation ou d'aminoalcoylation, de l'(oxo-2 propyl)-3 indole (substitué à l'azote) où la forte "acidité"

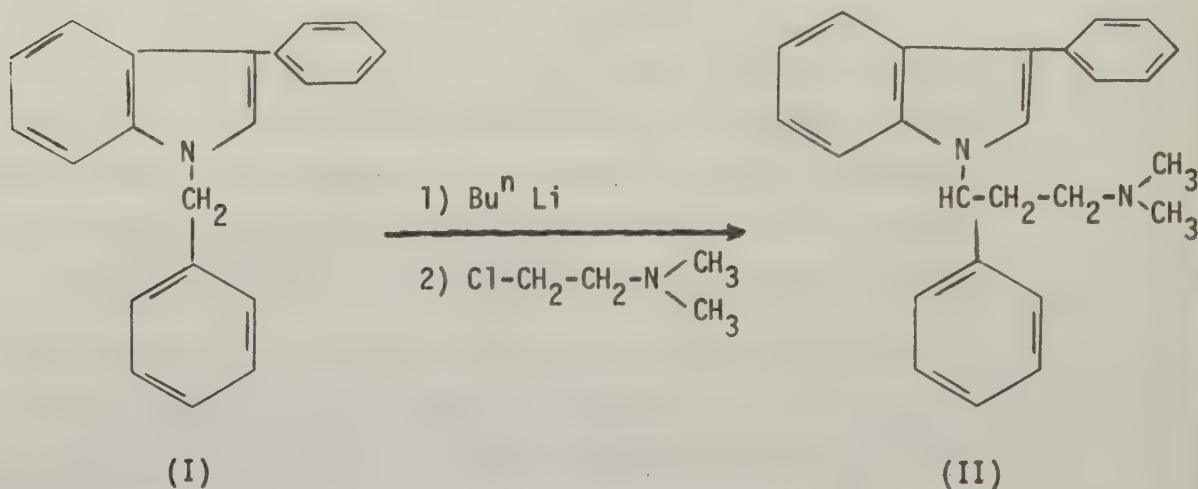
du groupement méthylène est encore accrue par la proximité du noyau indolique.

Les solvants les plus employés sont les éthers ou les carbones aromatiques. L'emploi du diméthylformamide a été spécialement recommandé parce que l'énolisation et la neutralisation se produisent rapidement dans ce solvant et de plus les énolates de sodium y sont solubles.

Il faut noter que l'hydrure de sodium ne possède qu'un très faible pouvoir réducteur. Ce fait est très avantageux car il permet la fixation de substituants sans risque de réduction du carbonyle en alcool secondaire. La mise en oeuvre de ce procédé nous a permis de greffer diverses chaînes dialcoylaminoalcoyls sur le carbone méthylénique de l'(oxo-2 propyl)-3 indole préalablement substitué à l'azote.

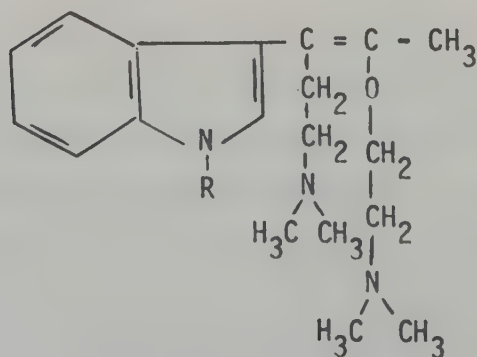


On aurait pu craindre que l'alcoylation se fasse également sur le CH_2 benzylique dans le cas de dérivés N-benzylés. GANELLIN et RIDLEY (44) signalent en effet cette substitution lors de l'aminocoalition de dérivés lithiés d'indoles substitués à l'azote et sur le carbone 3. Le principal produit isolé est (II).

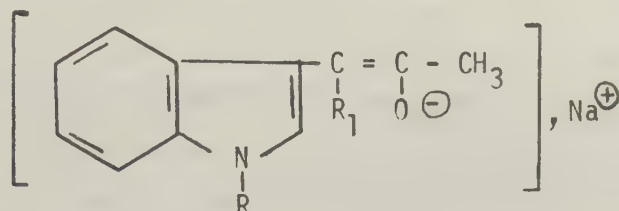


Cette substitution se fait sur le carbone 2 dans le cas de dérivés méthylés ou phénylés à l'azote.

Nous avons pu mettre en évidence dans quelques cas la formation d'éthers vinyliques du type suivant :

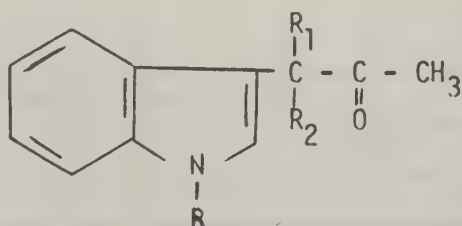


Du fait de la tendance à l'énolisation de la cétone et en présence d'un excès d'hydruure de sodium, l'anion est en effet O-substitué :



La spectrographie infra-rouge permet de vérifier la disparition de la vibration de valence $\text{C}=\text{O}$ à 1710 cm^{-1} . Cet éther instable est rapidement hydrolysé en présence d'acide chlorhydrique.

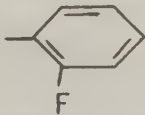
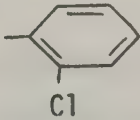
Cependant, on isole parfois une deuxième fraction dont le spectre infra-rouge présente la bande du carbonyle et dont la structure serait probablement :



$\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{dialcoylamino-}$
 alcoyle

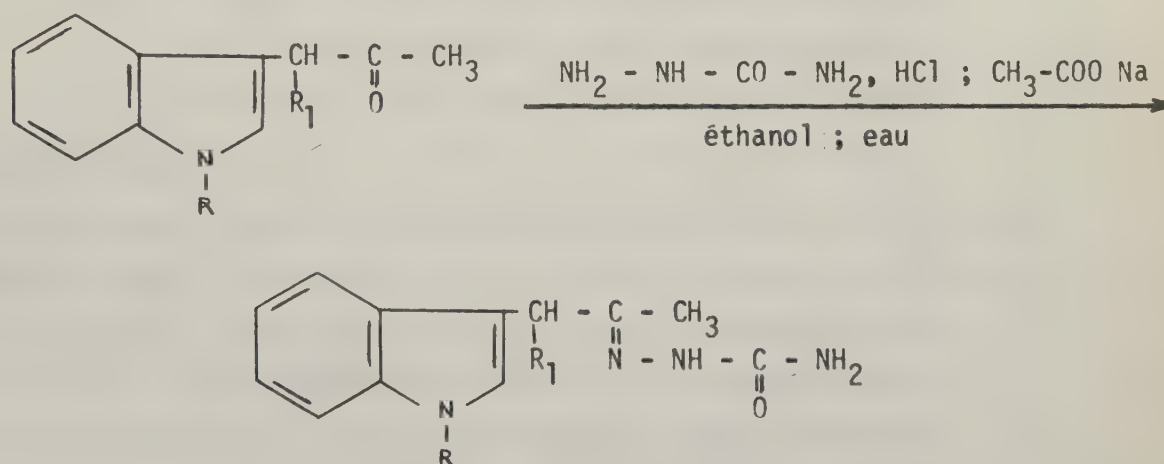
correspondant à un dérivé C. disubstitué.

Afin de limiter au maximum la polymérisation de la cétone, le milieu réactionnel a été maintenu dans tous les cas sous courant d'azote, à une température moyenne de $50-70^\circ$ pendant 3 à 4 heures. La présence d'une fonction amine permet la séparation en milieu acide de la cétone substituée. Par distillation, on recueille des huiles jaune-paille. Elles rougissent très rapidement au contact de l'air. Nous les avons soit directement analysées, soit purifiées par formation de sels organiques.

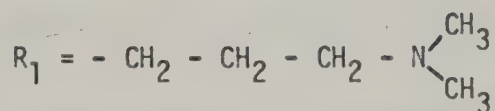
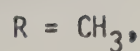
N°	R	n	R', R''
156	- CH ₃	2	- CH ₃
157	- CH ₃	2	- C ₂ H ₅
158	- CH ₃	3	- CH ₃
159	- CH ₂ 	2	- CH ₃
160		2	- CH ₃
161		2	- C ₂ H ₅
162		2	- CH ₃
163		2	- CH ₃
164		2	- CH ₃
165		2	- CH ₃
166		2	- C ₂ H ₅

II - CARACTERISATION DES CETONES SUBSTITUEES : FORMATION DE SEMI-CARBAZONES

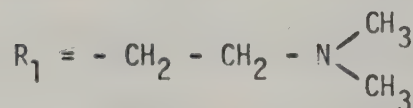
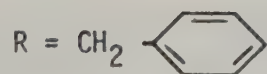
Comme pour les cétones substituées sur l'azote, nous avons purifié certaines des cétones par formation de semicarbazones. L'hydrolyse acide de celles-ci permet de recueillir après distillation des produits très purs à partir desquels on formera des alcools, des amines ou des oximes avec un bon rendement.



158a :



159b :



B - PARTIE EXPERIMENTALE

- Méthyl-1 [(diméthylamino-3 propyl)-1 oxo-2 propyl]-3 indole, 158

Dans un Erlenmeyer de 1000 cm³ à prise de vide, surmonté d'une garde à chlorure de calcium, verser une solution de 24,53 g (0,131 mole) de méthyl-1 (oxo-2 propyl)-3 indole dans 150 cm³ de D.M.F. sec. Dans le milieu maintenu sous agitation, faire passer un lent courant d'azote préalablement séché. Ajouter peu à peu 8,1 g (+ 30 %) d'hydrure de sodium à 50 %. Agiter jusqu'à cessation du dégagement d'hydrogène (20 minutes), puis verser lentement 17,5 g (+ 10 %) de diméthylamino-1 chloro-3 propane. Disposer dans un bain d'huile à 50-60° et maintenir en contact pendant 4 heures. Verser alors le mélange sur glace et extraire l'huile par l'éther éthylique à trois reprises. Traiter la phase organique par l'acide chlorhydrique N. Alcaliniser les solutions aqueuses par la soude N en présence d'éther. L'extractum organique est lavé par une solution concentrée de chlorure de sodium et séché sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, le résidu distillé en cornue fournit 27 g d'amine (Eb/0,1 : 170-180). Rendement : 76 %. En poursuivant la distillation, on recueille environ 1 g de produit vers 220/0,1 correspondant à la cétone disubstituée sur le carbone 1.

Analyse : C₁₇H₂₄N₂O : 272,39

Calculé %	C : 74,96	H : 8,88	N : 10,28	O : 5,87
Trouvé %	74,57	8,95	10,17	

- Benzyl-1 [(diméthylamino-2 éthyl)-1 oxo-2 propyl]-3 indole, 159

A la solution de 8,7 g (0,033 mole) de benzyl-1 (oxo-2 propyl)-3 indole dans 30 cm³ de D.M.F. sec, ajouter 2 g d'hydrure de sodium à 50 %

puis après 10 minutes, 4 g de chloro-2 diméthylamino-1 éthane. Maintenir sous courant d'azote sec et chauffer pendant 2 h 30 à 60-65°. Verser sur glace et extraire à l'éther à trois reprises. Rassembler les extractums et acidifier par l'acide acétique dilué. Séparer la phase aqueuse, l'alcaliniser et extraire l'amine avec de l'éther. Laver la phase organique, sécher et évaporer le solvant. Distiller en cornue ; Eb/0,1 : 200-220°. Poids de produit recueilli : 8,1 g. Rendement : 74 %.

<u>Analyse</u> : % Calculé	C : 78,99	H : 7,84	N : 8,38	O : 4,79
% Trouvé	78,80	7,87	8,32	

Fumarate acide

Dissoudre l'huile obtenue dans l'acétone et ajouter 2,8 g d'acide fumarique en solution dans le même solvant. Après recristallisations on obtient 7,6 g de fumarate acide à F_K : 150°. Rendement : 69 %. L'échantillon analysé est séché 3 heures à 75° sous vide.

Analyse : $C_{22}H_{26}N_2O + C_4H_4O_4$: $C_{26}H_{30}N_2O_5$ (450,55)

Calculé %	C : 69,31	H : 6,71	N : 6,22
Trouvé %	69,17	6,85	6,28

- Semicarbazone du méthyl-1 [(diméthylamino-3 propyl)-1 oxo-2 propyl]-3 indole, 158a

Dans un ballon rodé de 500 cm³, verser 20 g (0,073 mole) de méthyl-1 [(diméthylamino-3 propyl)-1 oxo-2 propyl]-3 indole. Dissoudre dans 200 cm³ d'alcool. Ajouter 16,3 g (+ 100 %) de chlorhydrate de semicarbazide et 16,3 g d'acétate de sodium en solution dans 50 cm³ d'eau. Porter sur bain-

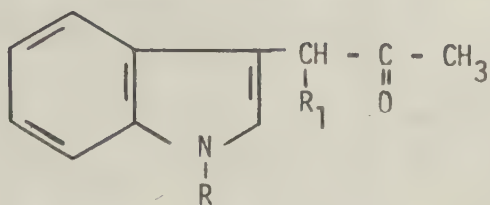
marie et laisser deux heures sous léger reflux. La solution se colore en jaune-foncé. Après avoir chassé l'alcool sous vide, on neutralise par une solution à 20 % de carbonate de soude. Il se produit un trouble abondant. On ajoute alors un peu d'éther isopropylique : la semicarbazone se prend en masse. Après essorage et lavages à l'eau, on sèche sous vide. F_K : 193. On purifie par cristallisations dans l'acétone. On recueille finalement 19,5 g (Rendement : 88 %). F_K : 200°.

Hydrolyse de la semicarbazone, 158a

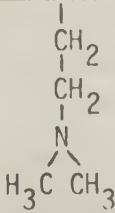
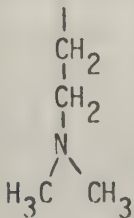
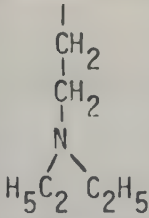
Dans un ballon rodé de 250 cm³ équipé d'un réfrigérant à reflux, déposer 19 g (0,0595 mole) de semicarbazone. Après dissolution dans 119 cm³ (+ 40 %) d'acide sulfurique à 20 % (7 N), on maintient une heure 30' au bain-marie bouillant. La solution limpide, jaune est alcalinisée dès refroidissement par la potasse en excès. L'huile qui se sépare est extraite par l'éther. Après lavages, on sèche sur sulfate de sodium. Le solvant est évaporé et le résidu purifié par distillation lente en cornue (Eb/0,1 mm : 170-180). On obtient 14 g de cétone. Rendement : 86 %. C'est une huile visqueuse jaune-pâle qui ne cristallise pas.

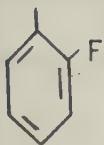
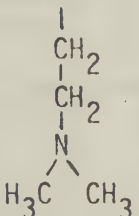
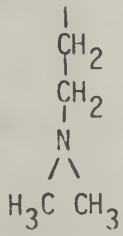
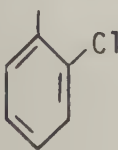
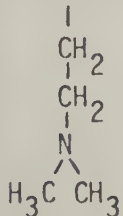
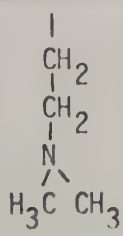
TABLEAU XXI

I) DERIVES DE L'(OXO-2 PROPYL)-3 INDOLE SUBSTITUES SUR L'AZOTE ET SUR LE CARBONE 1 DE LA CHAINE



N°	R	R ₁	Formule brute	P.M.	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE			
									Cal.	Tr.	
56	CH ₃	CH₂ CH₂ N H₃C CH₃	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O	258,35	73,5	160-170					
56α	" maléate acide	"	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₅	374,42	64		121 (c)	C H N O	64,16 7,00 7,48 21,36	68,82 6,99 7,56	
57	CH ₃	CH₂ CH₂ N H₅C₂ C₂H₅	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O	268,4	66	170-180					
57α	" citrate	"	C ₂₄ H ₃₄ N ₂ O ₈	478,53	70		130 (f')	C H N O	60,23 7,16 5,85 26,75	60,17 7,24 5,83	
58	CH ₃	CH₂ CH₂ CH₂ N H₃C CH₃	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O	272,39	76	170-180			C H N O	74,96 8,88 10,28 5,87	74,57 8,95 10,17

N°	R	R ₁	Formule brute	P.M.	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
									Cal.	Tr.
159			C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O	334,48	74	200-220		C	78,99	78,87
159 α	" fumarate acide	"	C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₅	450,55	69		150 (h)	H	7,84	7,87
								N	8,38	8,32
								O	4,79	
160			C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O	320,43	84	215-220				
160 α	" citrate	"	C ₂₇ H ₃₂ N ₂ O ₈	512,66	79		135-136 (e)	C	63,27	63,75
								H	6,29	6,41
								N	5,47	5,46
								O	24,97	
161			C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O	348,48	66 à 76	220-225				
161 α	" citrate	"	C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₈	540,60	78		94-97 (e)	C	64,43	64,37
								H	6,71	6,82
								N	5,18	5,08
								O	23,68	

°	R	R ₁	Formule brute	P.M.	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
									Cal.	Tr.
32			$C_{21}H_{23}N_2OF$	338,42	59	220-230				
62 a	" citrate, H ₂ O	"	$C_{27}H_{33}N_2O_9F$	548,55	68		108-110 (f')	C H N O F	59,11 6,06 5,11 26,25 3,46	59,05 6,03 5,09
63			$C_{21}H_{23}N_2OF$	338,42	51	210-220		C H N O F	74,52 6,85 8,27 4,73 5,62	74,13 6,91 8,13
64			$C_{21}H_{23}N_2OCl$	354,87	60	230-240 /0,2		C H N Cl O	71,07 6,53 7,89 9,99 4,52	70,85 6,49 7,81
65			$C_{21}H_{23}N_2OCl$	354,87	63	220-230				
65 z	" citrate	"	$C_{27}H_{31}N_2O_8Cl$	546,99			106 (e)	C H N Cl O	59,28 5,71 5,12 6,48 23,41	58,77 5,78 5,11

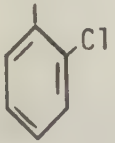
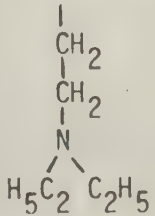
N°	R	R ₁	Formule brute	P.M.	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
									Cal.	Tr.
266			$C_{23}H_{27}N_2O$ Cl	382,93	74	190-200				
266a	" citrate, H ₂ O	"	$C_{29}H_{37}N_2$ O ₉ Cl	593,06	67		100 (f')	C H N O Cl	58,73 6,29 4,72 24,29 5,98	58,6 6,3 4,6

TABLEAU XXIa - SEMICARBAZONES

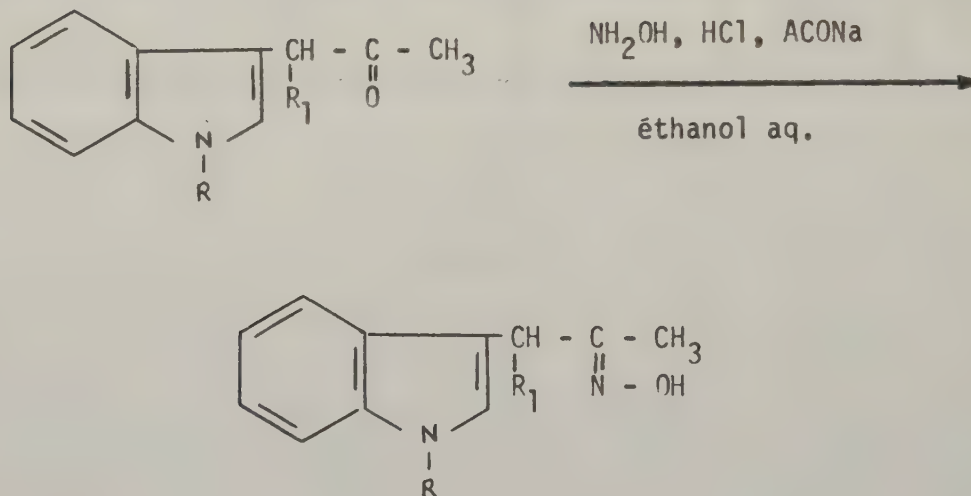
N°	R	R ₁	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
								Cal.	Tr.
258 <i>a</i>	CH ₃	$ \begin{array}{c} \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array} $	C ₁₈ H ₂₇ N ₅ O	329,44	88	200 (h)	C	65,62	65,27
							H	8,26	8,30
							N	21,26	21,10
							O	4,86	
259 <i>a</i>	$ \begin{array}{c} \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $	$ \begin{array}{c} \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array} $	C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O	391,52	66	187 (h)	C	70,56	70,66
							H	7,47	7,48
							N	17,89	17,97
							O	4,08	

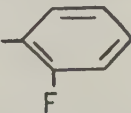
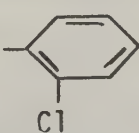
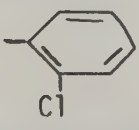
CHAPITRE II

OXIMATION DES CETONES

A) ETUDE THEORIQUE

Après substitution de la cétone sur le carbone 1 par des chaînes dialcoylaminoalcoyle, nous avons procédé à son oximation. Cette réaction se fait en milieu hydroalcoolique en présence d'un excès de chlorhydrate d'hydroxylamine. Nous avons tamponné par l'acétate de sodium.



N°	R	R ₁
167	- CH ₃	- CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$
168	- CH ₂ - 	- CH ₂ - CH ₂ - N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$
169		- CH ₂ - CH ₂ - N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$
170		- CH ₂ - CH ₂ - N $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$
171		- CH ₂ - CH ₂ - N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$
172		- CH ₂ - CH ₂ - N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$
173		- CH ₂ - CH ₂ - N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$
174		- CH ₂ - CH ₂ - N $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$
175		- CH ₂ - CH ₂ - N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$

Les synthèses ont d'abord été opérées à une température de 80° (sur bain d'eau) pendant trois heures. Mais dans de nombreux cas, on constate un rougissement rapide de la solution. L'oxime que l'on isole est alors très difficile à purifier. C'est pourquoi nous avons préféré maintenir le milieu à température ambiante pendant 6 à 12 heures sous courant d'azote. Après avoir distillé l'alcool sous vide vers 40° , le résidu est alcalinisé par une solution diluée de carbonate de sodium ; l'oxime libérée (ces composés possèdent une fonction amine) est extraite soit à l'éther éthylique, soit à l'acétate d'éthyle ou au chlorure de méthylène. Certaines cristallisent directement au contact de ces solvants. Celles qui se présentent sous forme d'huiles épaisses sont soigneusement séchées sur sulfate de sodium avant d'être mises en contact de solvants hydrocarbonés ou d'éthers. Il faut noter que malgré les précautions prises lors de la synthèse, on isole parfois des oximes colorées difficiles à purifier. C'est le cas notamment du (fluoro-2 phényl)-1 [(diméthylamino-2 éthyl)-2 hydroxy-imino-2 propyl]-3 indole, 171 et du (chloro-2 phényl)-1 [(diméthylamino-2 éthyl)-1 hydroxyimino-2 propyl]-3 indole, 173.

La disparition de la bande de vibration de valence du $C=O$ à 1710 cm^{-1} et la présence des pics de l'oxime à 3600 et vers 3300 cm^{-1} permettent de confirmer la pureté des produits synthétisés.

B) ETUDE EXPERIMENTALE

- (Chloro-2 phényl)-1 [(diéthylamino-2 éthyl)-1 hydroxy-imino-2 propyl]-3 indole, 174

Dans un Erlenmeyer muni d'une tubulure latérale pour admission d'un courant d'azote, introduire 12,3 g (0,031 mole) de (chloro-2 phényl)-1 [(diéthylamino-2 éthyl)-1 oxo-2 propyl]-3 indole. Dissoudre dans 50 cm³ d'éthanol. Ajouter une solution renfermant 3,3 g de chlorhydrate d'hydroxylamine (+ 50 %) et 3,3 g d'acétate de sodium dans 20 cm³ d'eau. Maintenir sous agitation et atmosphère inerte (N₂) pendant 12 heures. Après évaporation de l'alcool sous vide, extraire en milieu alcalin par l'acétate d'éthyle. Laver par une solution saturée de chlorure de sodium et sécher la phase organique sur sulfate de magnésium. Filtrer et évaporer l'acétate d'éthyle sous vide. Le résidu cristallise en fins cristaux au contact de l'éther isopropylique. F_K : 117°.

Redissoudre l'oxime dans le même solvant. On recueille 47,3 g de cristaux blancs. Rendement : 61 %. F_K : 120°.

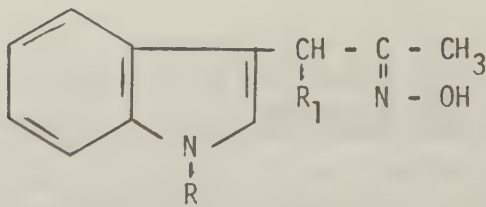
Analyse : C₂₃H₂₈N₃O : 397,93

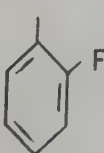
Calculé %	C : 69,42	H : 7,09	N : 10,56	O : 4,02
				Cl : 8,91

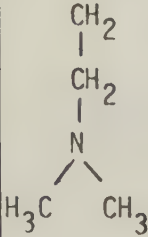
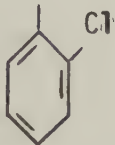
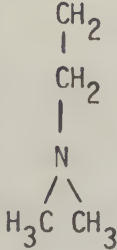
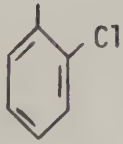
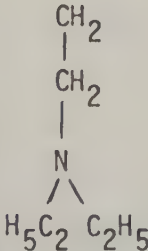
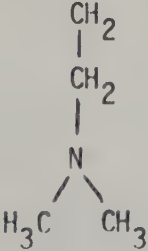
Trouvé %	69,34	7,07	10,55
----------	-------	------	-------

TABLEAU XXII

II) OXIMES SUBSTITUEES SUR L'AZOTE ET SUR LE CARBONE 1



N°	R	R ₁	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	F° C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
								Calculé	Trouvé
167	CH ₃	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array} $	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O	237,39	91		C	71,04	71,09
							H	14,62	14,51
							N	8,77	8,68
							O	5,57	
168		$ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array} $	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O	349,48	61	165 (c)	C	75,60	75,53
							H	7,79	7,83
							N	12,03	12,00
							O	4,58	
169		$ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array} $	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O	335,43	70	131 (a)	C	75,19	75,47
							H	7,51	7,56
							N	12,53	12,49
							O	4,77	
170		$ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_5\text{C}_2 \quad \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} $	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O	363,49	63	110,5 (p)	C	75,99	75,68
							H	8,04	8,07
							N	11,56	11,48
							O	4,41	
171		$ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array} $	C ₂₁ H ₂₄ N ₃ OF	353,43	49	107 (a)	C	71,36	71,23
							H	6,84	6,88
							N	11,89	11,83
							O	4,53	
							F	5,38	

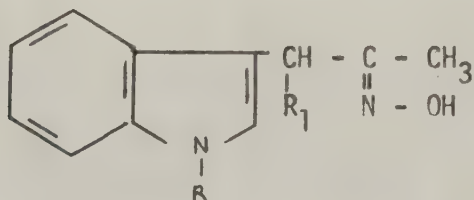
N°	R	R ₁	Formule brute	Poids moléculaire	Rdt %	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
								Calculé	Trouvé
272			$C_{21}H_{24}N_3OF$	353,43	73	143 (a)	C H N O F	71,36 6,84 11,89 4,53 5,38	70,95 6,92 11,65
273			$C_{21}H_{24}N_3OCl$	369,89	30	128 (a)	C H N O Cl	68,19 6,54 11,36 4,32 9,59	67,70 6,49 11,26
274			$C_{23}H_{28}N_3OCl$	297,94	61	120 (a)	C H N O Cl	69,42 7,09 10,56 4,02 8,91	69,34 7,07 10,55
275			$C_{21}H_{24}N_3OCl$	369,89	84	160 (a)	C H N O Cl	68,19 6,54 11,36 4,32 9,59	68,03 6,56 11,26

CHAPITRE III

SUBSTITUTION DES OXIMES : OBTENTION D'OXYIMINO-ETHERS

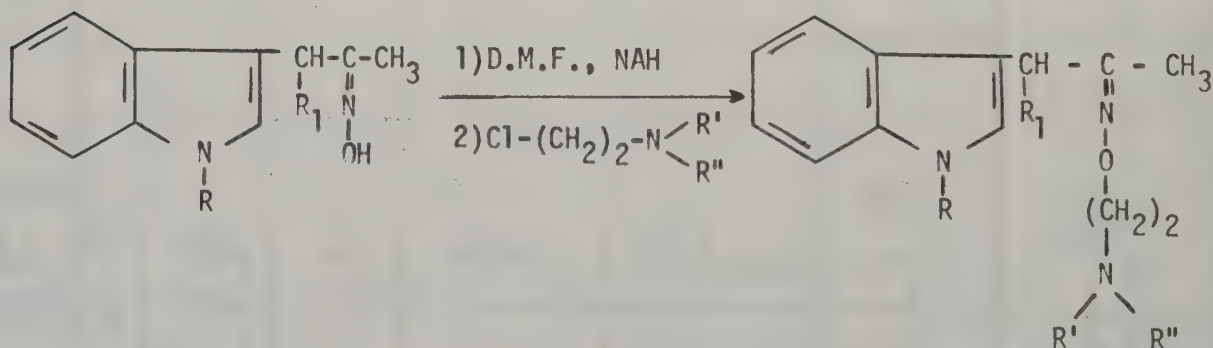
A) PARTIE THEORIQUE

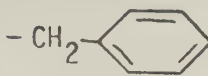
Nous avons substitué les oximes du type suivant :



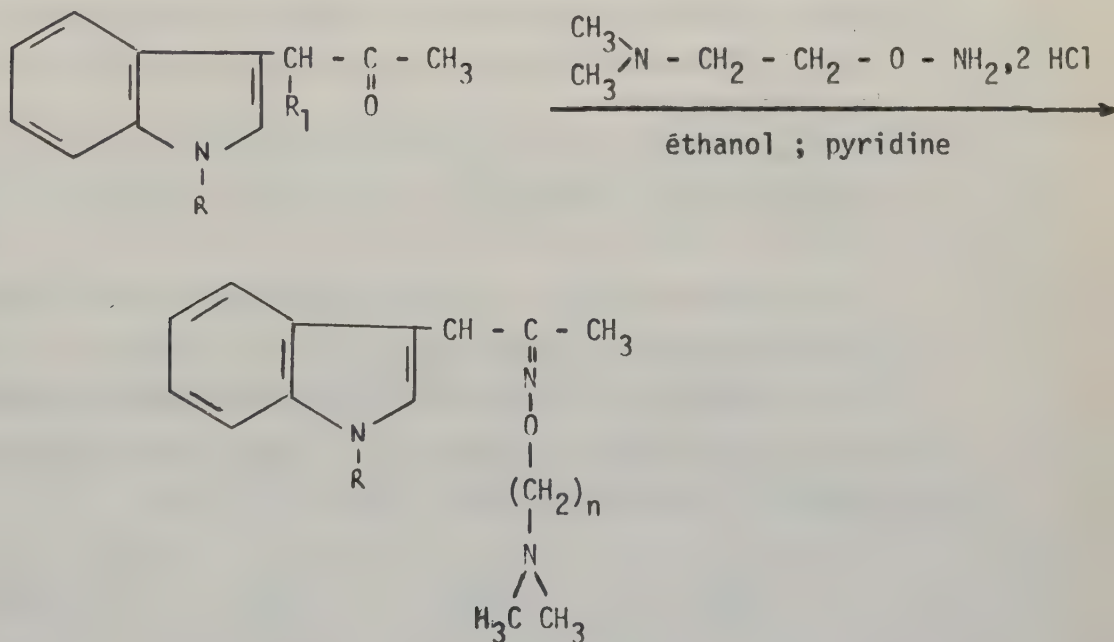
par des chaînes ω -dialcoylamino-alcoyles.

Cette réaction se fait comme précédemment après sodation de l'oxime dans le diméthylformamide.

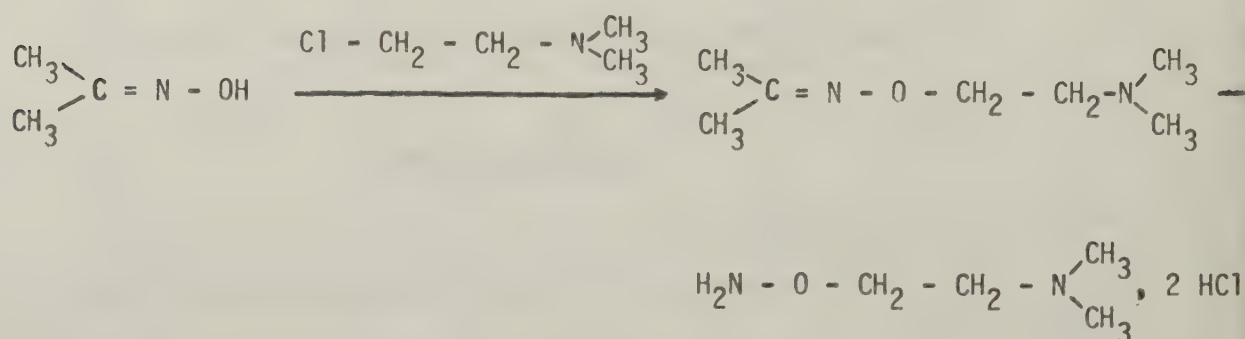


N°	R	n	R', R''
176		2	- CH ₃
177		2	- C ₂ H ₅

Il était également possible de faire réagir la cétone substituée sur le chlorhydrate de diméthylaminoéthoxyamine dans l'alcool en présence de pyridine :



Les aminoalcoyloxyamines peuvent être aisément préparées par condensation des aminochloro-alcanes sur l'oxime de l'acétone, suivie d'une hydrolyse chlorhydrique (105).



Nous avons cependant préféré prendre comme produit de départ les oximes déjà synthétisées. Le milieu est maintenu à 60-70° pendant 3 heures. Les oximes substituées peuvent être purifiées par distillation. L'absence de bandes caractéristiques de la fonction oxime sur les spectres infra-rouge permet de confirmer la pureté des éthers d'oximes synthétisés. Elles sont ensuite soit recristallisées dans l'éther isopropylique ou caractérisées sous forme de dichlorhydrates.

Les oxyimino-éthers basiques peuvent présenter l'isomérisie syn-anti caractéristique des oximes. Cependant les spectres I.R. et R.M.N. de deux isomères réalisés par AICHERINGER dans la série des dibenzo [b, e] azépines ne présentent guère de différence et de plus leur activité pharmacologique est également identique (102).

B) PARTIE EXPERIMENTALE

- Benzyl-1 [(diméthylamino-2 éthyl)-1 (diméthylamino-2 éthoxyimino)-2 propyl]-3 indole

Dans une fiole conique, sous agitation magnétique, introduire : 5,6 g (0,016 mole) de benzyl-1 [(diméthylamino-2 éthyl)-1 (hydroxyimino-2) propyl]-3 indole, 50 cm³ de D.M.F. anhydre et 0,96 g d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile (+ 20 %). Après 10 minutes d'agitation, ajouter en une seule fois 1,9 g (+ 10 %) de diméthylamino-1 chloro-2 éthane. Maintenir le milieu à 65° pendant 3 heures. La solution est fortement colorée en fin de réaction. Détruire l'excès d'hydruure de sodium par l'eau et extraire l'amine en milieu alcalin. Acidifier la phase organique par une solution diluée d'acide acétique ; alcaliniser par la potasse N et dissoudre la diamine dans l'éther. Après lavages, sécher sur sulfate de sodium et distiller en cornue. Eb/0,1 : 230-240°. On obtient 4,7 g d'huile. Rendement : 72 %.

L'huile est dissoute dans l'éther sec puis traitée par une solution d'éther chlorhydrique. On recueille le dichlorhydrate formé. F_K : 206.

Celui-ci est recristallisé dans un mélange méthanol + acétate d'éthyle. Rendement final : 87 %. F_K : 215°.

Analyse : C₂₆H₃₆N₄O + 2 HCl : C₂₆H₃₈N₄OCl₂ (493,53)

Calculé %	C : 63,27	H : 7,76	N : 11,35	O : 3,24
				Cl : 14,37

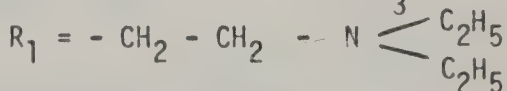
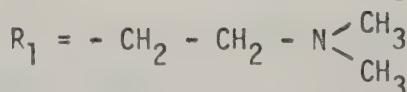
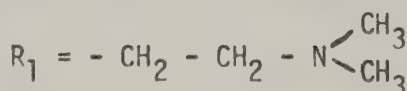
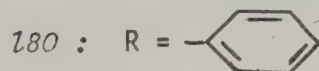
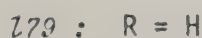
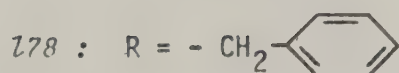
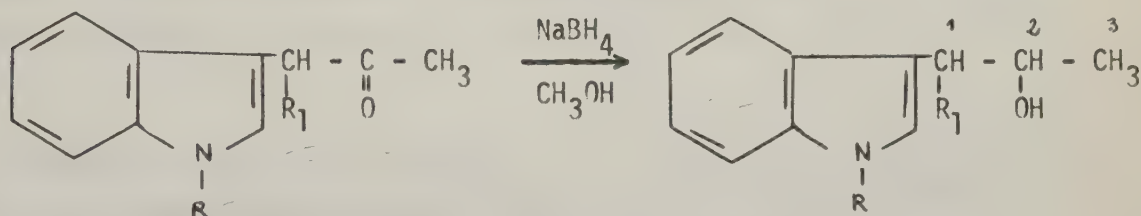
Trouvé %	62,22	7,77	11,25	
----------	-------	------	-------	--

CHAPITRE IV

ALCOOLS SUBSTITUES SUR L'AZOTE ET LE CARBONE 1

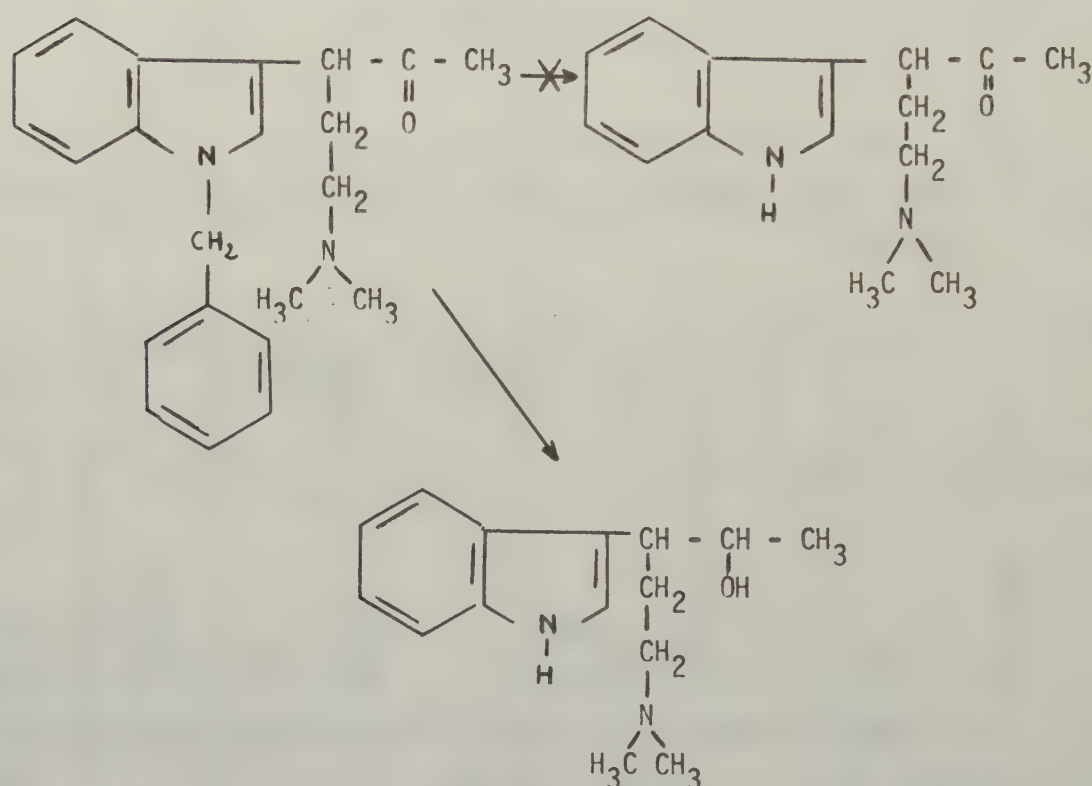
A) PARTIE THEORIQUE

Nous avons préparé deux alcools substitués sur l'azote et le carbone 1 par réduction des cétones correspondantes au borohydrure de sodium :



La réaction se fait dans les mêmes conditions que pour la réduction des cétones non substituées sur le carbone 1 (décrites dans le chapitre II de la 3ème partie). Après distillation, le premier a été recristallisé dans l'éther isopropylique, le second a été purifié par formation du citrate acide de la base (180 a).

L'hydrogénolyse du benzyl-1 [(diméthylamino-2 éthyl)-1 oxo-2 propyl]-3 indole réalisée par l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide fournit non le (diméthylamino-2 éthyl)-1 oxo-2 propyl -3 indole mais l'alcool correspondant. Il se produit donc une réduction simultanée du carbonyle :



Cet alcool a été caractérisé sous forme d'hémifumarate (179 a).

B) PARTIE EXPERIMENTALE

- Phényl-1 (diéthylamino-éthyl-1 hydroxy-2 propyl)-3 indole

Dissoudre 12,3 g (0,035 mole) de phényl-1 (diéthylamino-éthyl-1 oxo-2 propyl)-3 indole dans 200 cm³ de méthanol. Verser la solution dans un ballon de 250 cm³ et ajouter 2,1 g (+ 50 %) de borohydrure de sodium par petites fractions. Après une heure d'agitation à température ambiante, évaporer le solvant et détruire l'alcoolate par l'acide acétique dilué. Alcaliniser la solution et extraire par l'éther. Laver la solution organique et sécher sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer l'éther. Distiller le résidu en cornue (Eb/0,1 : 220-230°). On obtient 11,38 g d'huile jaune pâle. Rendement : 93 %.

Dissoudre 10,50 g (0,03 mole) de l'alcool obtenu dans 30 cm³ d'un mélange éthanol-acétate d'éthyle (V/V). Placer sur le bain-marie. Ajouter 6,3 g (0,03 mole) d'acide citrique en solution dans 30 cm³ du même couple de solvants. Par refroidissement, on recueille le citrate : 14,5 g. F_K : 155°.

Redissoudre dans 120 cm³ d'éthanol. Après une nuit au froid, on isole 13,3 g à F_K : 158-160°. Rendement : 82 %

Analyse : C₂₃H₃₀N₂O, C₆H₈O₇ : C₂₉H₃₈N₂O₈ (542,61)

Calculé %	C : 64,19	H : 7,06	N : 5,16	O : 23,59
Trouvé %	64,12	7,12	5,15	

-[(diméthylamino-2 éthyl)-1 hydroxy-2 propyl]-3 indole, 179

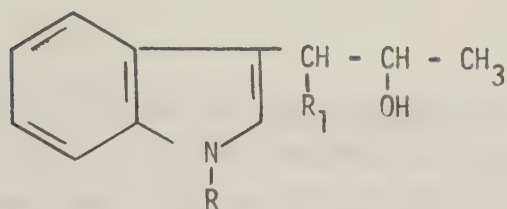
Placer 70 cm³ d'ammoniac dans un Erlenmeyer rodé. Ajouter 2,6 g (0,008 mole) de benzyl-1 [(diméthylamino-2 éthyl)-1 oxo-2 propyl]-3 indole en solution dans l'éther anhydre. Laisser tomber dans la solution 0,9 g de sodium par petits morceaux. La solution prend une coloration violette. Laisser l'ammoniac s'évaporer pendant une nuit. Ajouter 2 g de chlorure d'ammonium dissous dans l'eau. Extraire la phase organique par l'éther. Après évaporation du solvant, distiller en cornue. Eb/0,1 : 180-185°. On recueille 0,8 g d'huile rouge. Spectre I.R. : 3650 cm⁻¹ (ν_{OH}), 3460 cm⁻¹ (ν_{NH}). Rendement : 41 %.

Traiter l'huile par 0,37 g d'acide fumarique en solution dans l'acétone. On recueille le sel ; F_K : 210°. Redissoudre dans 50 cm³ d'éthanol ; F_K : 225°. Après une dernière recristallisation de l'éthanol, on obtient 0,7 g d'un hémifumarate. F_K : 229°.

Analyse : C₁₅H₂₂N₂O, 1/2 C₄H₄O₄ : C₁₇H₂₄N₂O₃ (304,4)

Calculé %	C : 67,09	H : 7,95	N : 9,21	O : 15,75
Trouvé %	67,18	7,98	9,01	

TABLEAU XXIV

IV) ALCOOLS SUBSTITUES SUR L'AZOTE ET SUR LE CARBONE 1

N°	R	R ₁	Formule brute	P.M.	Rdt %	Eb/0,1	F°C	ANALYSE ELEMENTAIRE		
									Cal.	Tr.
278			C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O	336,48			88 (a)	C H N O	78,54 8,39 8,32 4,75	78,38 8,46 8,37
279	H		C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O	246,34	41	180-185				
279 α	" Hémi fuma- rate	"	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₃	304,4	70		229 (e)	C H N O	67,09 7,95 9,21 15,75	67,18 7,98 9,01
280			C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O	350,49	93	220-230				
280 α	" citrate	"	C ₂₉ H ₃₈ N ₂ O ₈	542,61	82		158-160 (e)	C H N O	64,19 7,06 5,16 23,59	64,12 7,12 5,15

CHAPITRE V

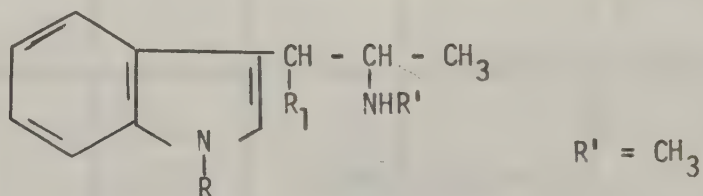
PREPARATION D'UNE AMINE

DERIVEE DE L'(OXO-2 PROPYL)-3 INDOLE

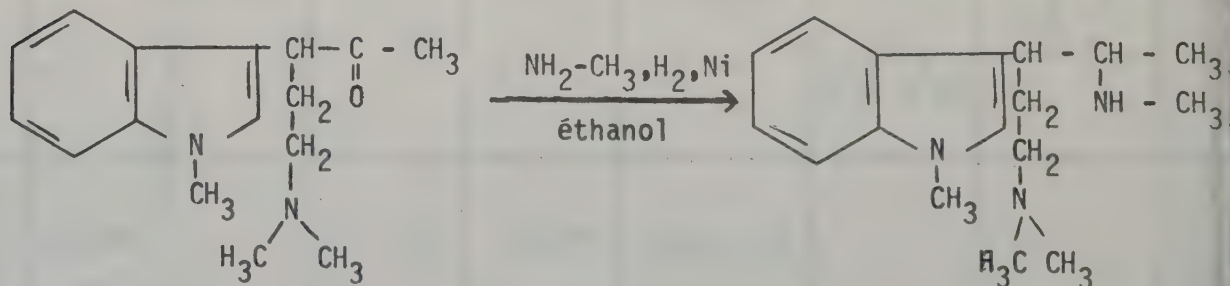
SUBSTITUEE SUR L'AZOTE ET LE CARBONE 1

A) PARTIE THEORIQUE

Le spectre d'activité pharmacologique présentée par les amines substituées à l'azote était suffisamment étendu pour qu'il nous autorise à espérer les retrouver dans le cas d'amines substituées sur l'azote indolique et le carbone 1 du type :



En partant du méthyl-1 [(diméthylamino-2 éthyl)-1 oxo-2 propyl]-3 indole, nous avons synthétisé l'amine secondaire correspondante par amination réductrice en présence de nickel de Raney W_2 .



Cependant la séparation de l'amino-alcool de la diamine s'avère difficile et de plus l'existence d'énantiomorphes (2 carbones asymétriques) complique l'isolement des sels. Après de nombreux essais de formation de différents sels : maléate, fumarate, citrate, adipate, succinate, nous n'avons pu obtenir sous forme cristallisée que 0,5 g du bitartrate.

B) PARTIE EXPERIMENTALE

Méthyl-1 (diméthylamino éthyl-1 méthylamino-2 propyl)-3 indole, 181

Dans un autoclave de 250 cm³, verser 15 g (0,058 mole) de méthyl-1 (diméthylamino éthyl-1 oxo-2 propyl)-3 indole. Dissoudre dans 45 cm³ d'alcool à 98°. Ajouter 30 cm³ d'une solution alcoolique à 30 % de méthylamine (0,3 mole) et 2 g de nickel de Raney W₂. Chauffer à 100° pendant 9 heures sous 50 at. d'hydrogène. Après filtration, chasser l'alcool sous vide et extraire par l'éther. Laver la solution organique et sécher sur sulfate de sodium. L'éther est évaporé sous vide puis le résidu est repris en cornue et purifié par distillation. Vers 180°/0,1 il passe une huile jaune pâle : 6 g. Rendement : 38 %.

Formation du bitartrate

Dissoudre 2,73 g de la diamine dans 10 cm³ d'alcool. Ajouter 3 g d'acide tartrique en solution dans 10 cm³ d'alcool. Par addition d'éther éthylique et d'acétate d'éthyle, le sel cristallise très lentement. On recueille 0,8 g de bitartrate que l'on dissout dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éthanol. Rendement : 0,5 g soit 9 %.

F_K : 165 (fusion pâteuse)

Analyse élémentaire : C₁₇H₂₇N₃ · 2(C₄H₆O₆) : C₂₅H₃₉N₃O₁₂ (573,59)

Calculé %	C : 52,34	H : 6,85	N : 7,32	O : 33,47
Trouvé %	51,63	6,89	7,17	

ETUDE SPECTROPHOTOMETRIQUE

PREMIERE PARTIE

ETUDE DES PRODUITS PAR SPECTROPHOTOMETRIE ULTRA-VIOLETTE

Quoique d'intérêt moindre que la spectrophotométrie infra-rouge, la spectrophotométrie ultra-violette apporte cependant des renseignements précieux sur la structure des produits synthétisés.

Les spectres obtenus ont été enregistrés sur un appareil BECKMAN DK 2A après dissolution des produits dans l'éthanol.

Nous avons groupé sur la figure 1 les spectres des dérivés indoliques permettant l'accès au [(dioxolanne-1,3 yl)-2 propyl]-3 indole. La longueur d'onde des bandes d'absorption ainsi que leur ϵ_{max} ont été relevés sur le tableau I.

La présence d'un chromophore dans le formyl-3 indole entraîne un déplacement général des bandes de l'indole vers le visible et une exaltation de l'absorption accompagnée de l'apparition d'une bande à 243 nm (résultant d'une transition $n \rightarrow \pi^*$ dans le groupement chromophorique).

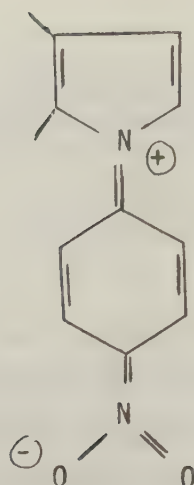
On n'observe pas de bande K dans le spectre du (nitro-2 propényl)-3 indole. La bande B se trouve décalée vers 280 nm. La position de la bande R à 397 nm permet de penser que ce produit présente une structure du type nitronate d'indolénidénium.

La transition $n \rightarrow \pi$ du carbonyle dans l'(oxo-2 propyl)-3 indole se manifeste par un pic à 290 nm. Le maximum est assez nettement influencé par une liaison hydrogène qui peut se former avec le solvant.

On ne perçoit pas cependant de différence notable entre le spectre U.V. de la cétone et celui du cétal correspondant, 5. Cependant, l'examen de la cétone en milieu alcalin permet de l'identifier aisément comme nous le verrons ci-après.

La N-benzylation du noyau indolique ne se traduit que par un léger décalage vers le proche ultra-violet et une exaltation de l'absorption (par rapport au spectre de l'indole). Par contre, dans les dérivés N-phénylés, la conjugaison avec l'hétérocycle se traduit par un déplacement important de l'absorption vers les grandes longueurs d'onde (vers 260 et 300 nm). Le caractère polaire du solvant ne permet pas de mettre en évidence la structure fine des bandes B, mais celle-ci est rarement conservée dans les noyaux substitués par des groupements auxochromes. L'effet bathochrome généralement observé dans les structures benzéniques disubstituées n'apparaît pas nettement mais la bande B voit son intensité s'accroître (cf figure n° 2 et tableau II).

La substitution chromophorique (NO_2) modifie considérablement les spectres. La parfaite conjugaison des deux chromophores aryle, NO_2 n'est possible que dans une structure plane. Le spectre U.V. va donc traduire l' "interdiction de coplanéité" due à des facteurs stériques (cf figure n° 3). Les deux dérivés nitrés absorbent vers 380 nm. Cette bande provient de la très forte interaction entre les électrons π du noyau aromatique et les électrons isolés du groupement nitro. Dans le cas du nitro-4, les liaisons C-N manifestent un caractère de double liaison, ce qui diminue leur possibilité de rotation. Le groupement nitro quoique non rigidement maintenu dans le plan du noyau, oscille autour de ce plan. A un instant donné, une grande proportion des molécules sera coplanaire, ceci explique que la bande à 380 nm, correspondant à un haut degré de conjugaison soit forte (ϵ max. : 10.500).



La diminution du nombre des molécules planaires à un instant donné dans le (nitro-2 phényl)-1 [(dioxolanne-1,3)-2 propyl]-3 indole, qui résulte de la présence d'un substituant volumineux en ortho, se traduit par un abaissement de l'absorption molaire (ϵ_{max} : 1000). Par ailleurs, ce dérivé présente un spectre comparable aux autres dérivés phénylés (bandes vers 260 et 295 nm). Les bandes K et B du nitro-4 subissent un déplacement hypsochrome assez peu explicable (239 et 270 nm).

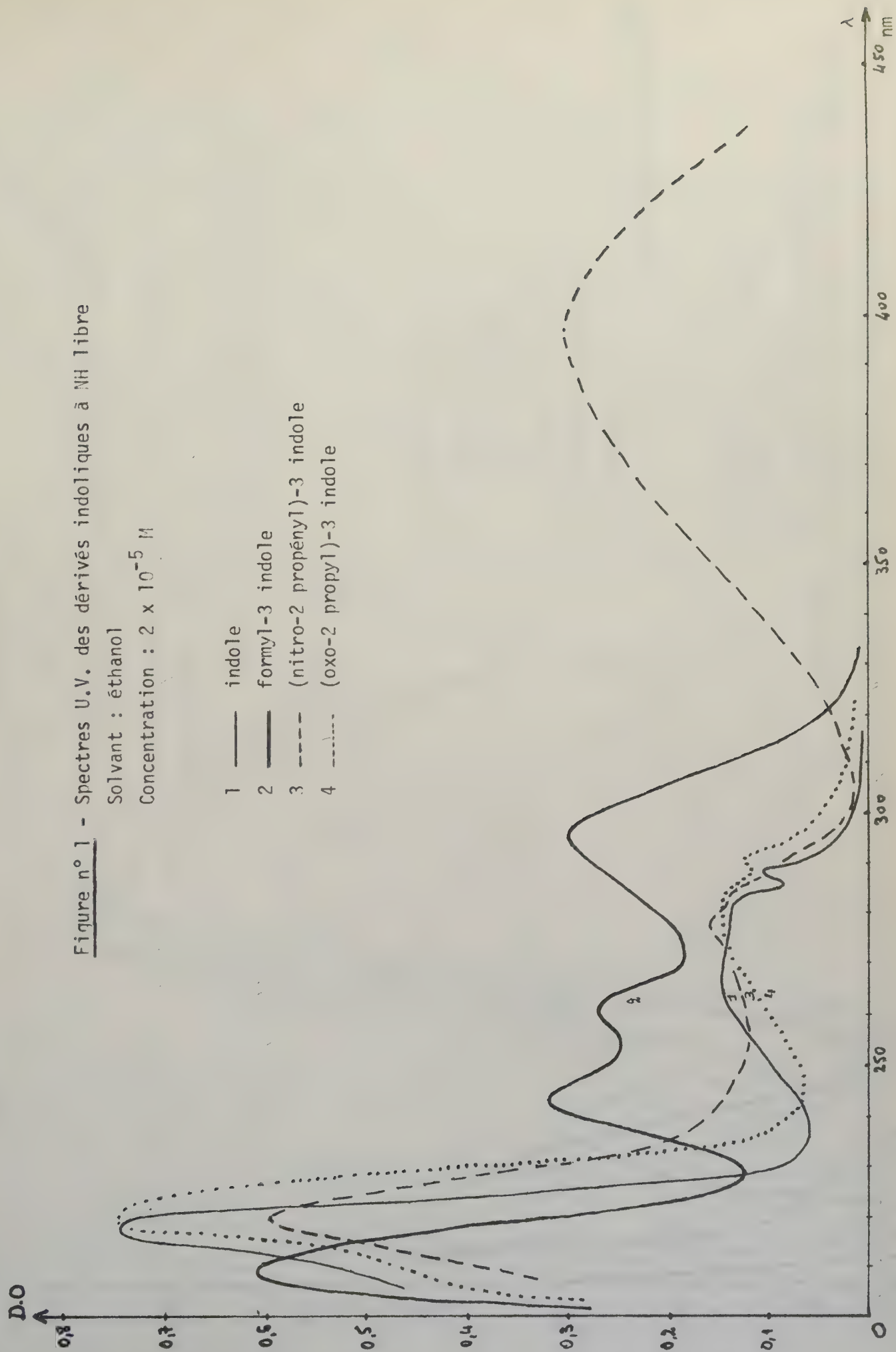
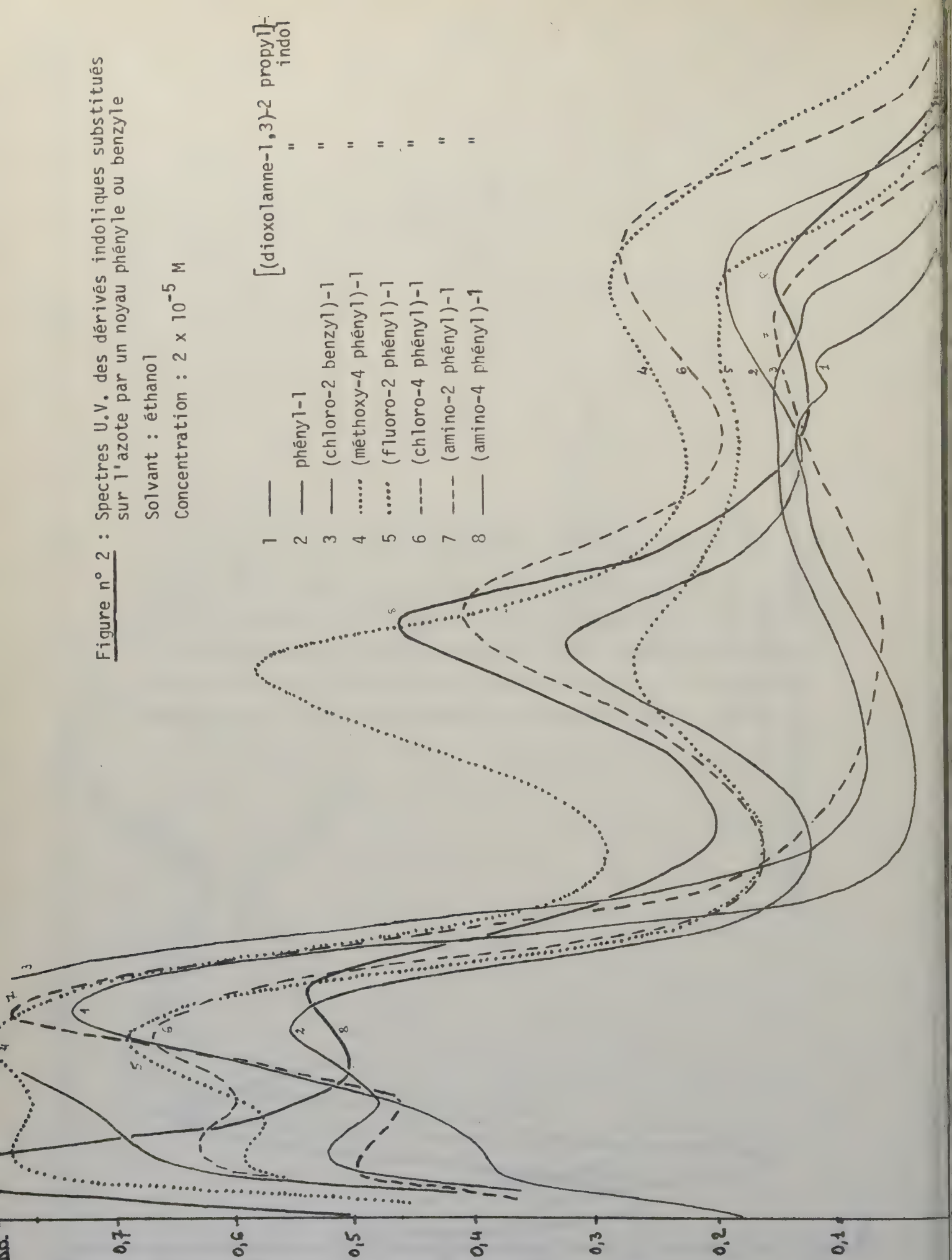


Figure n° 2 : Spectres U.V. des dérivés indoliques substitués
sur l'azote par un noyau phényle ou benzyle

Solvant : éthanol

Concentration : 2×10^{-5} M

- | | | | |
|---|-------|----------------------|------------------------------|
| 1 | — | — | [(dioxolanne-1,3)-2 propyl]- |
| 2 | — | phényl-1 | indol |
| 3 | — | (chloro-2 benzyl)-1 | " |
| 4 | | (méthoxy-4 phényl)-1 | " |
| 5 | | (fluoro-2 phényl)-1 | " |
| 6 | ---- | (chloro-4 phényl)-1 | " |
| 7 | --- | (amino-2 phényl)-1 | " |
| 8 | — | (amino-4 phényl)-1 | " |



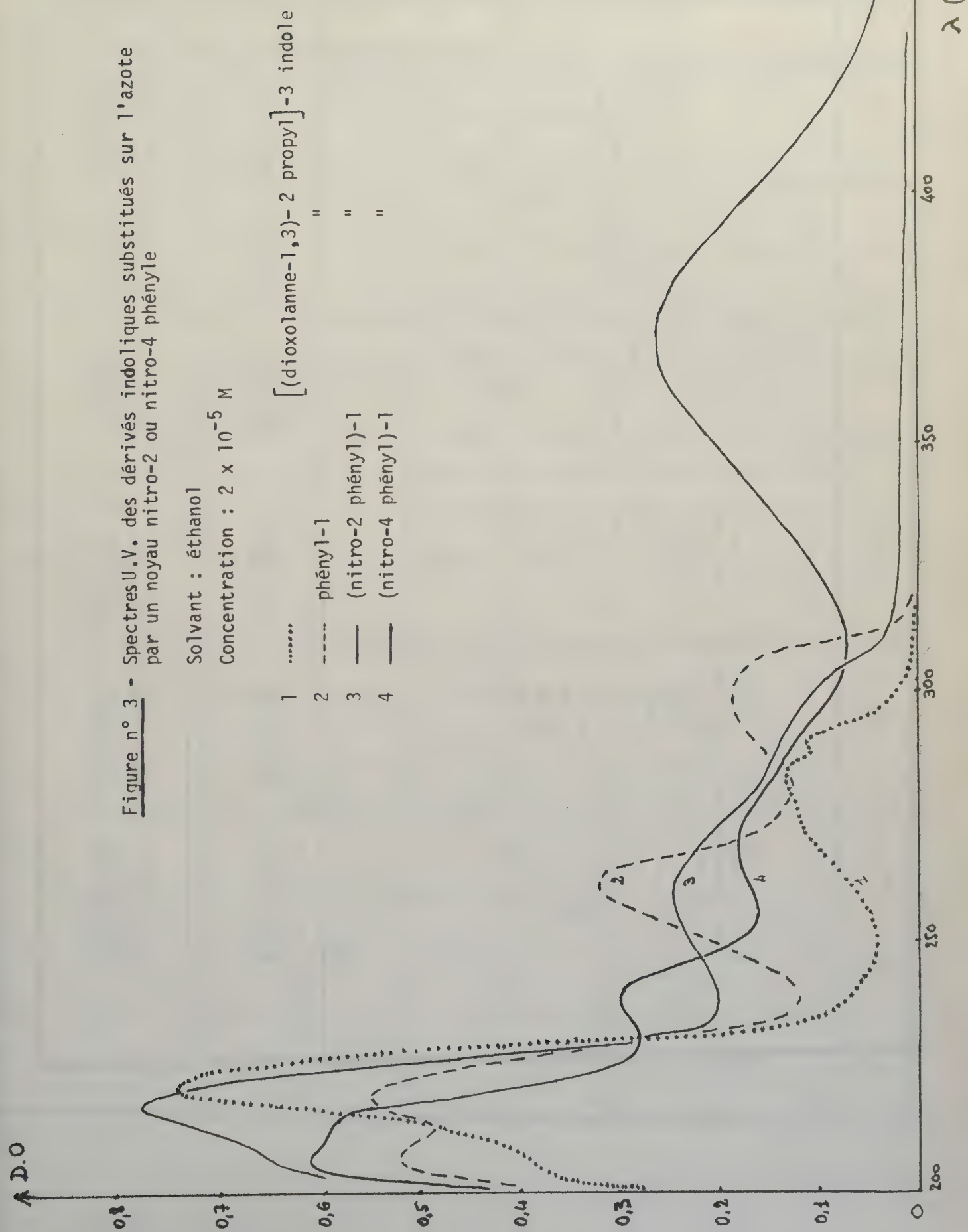
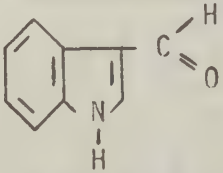
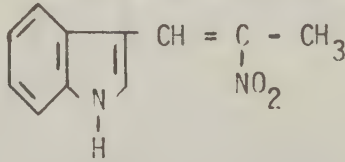
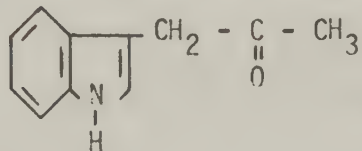
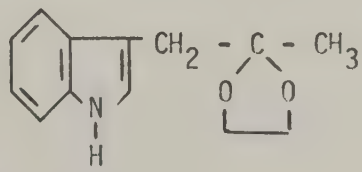
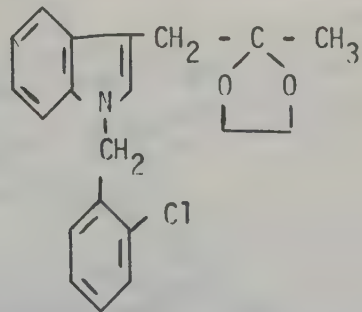


TABLEAU I

Absorption de quelques dérivés indoliques dans l'Ultra-violet
(λ max : nm)

N°	Formule développée	λ max	ϵ max
1		217 266 272 280 288	37.500 7.100 7.000 6.500 5.500
2		209 243 260 296	30.500 15.500 13.500 15.000
3		270 278 283 397	30.000 7.800 7.500 15.000
4		205 220 274 282 290	37.400 7.000 7.250 6.500
5		205 222 274 282 290	19.500 37.000 6.000 6.500 5.500
9		208 222 270 278 286 296	36.000 41.750 6.500 7.500 8.500 7.250

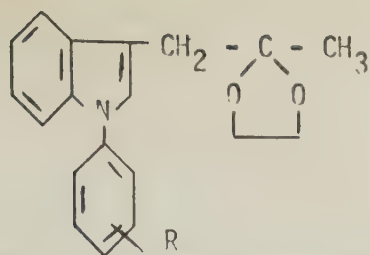


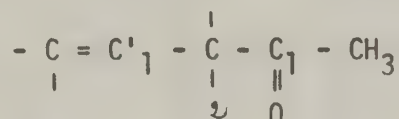
TABLEAU II - Absorptions dans l'ultra-violet
des dérivés phénylés sur l'azote (λ_{max} : nm)

R	λ_{max}	ϵ_{max}	λ_{max}	ϵ_{max}	λ_{max}	ϵ_{max}	λ_{max}	ϵ_{max}
H	207	26.000	220	27.500	261	16.250	300	9.250
o.F	206	29.750	219	34500	258	13.750	289 297	9.500 9.600
p. Cl	208	31.000	219	33.500	264,5	19.500	302	13.500
p. OCH ₃	207	39.500	220	40.250	258	29.000	300	14.000
o. NO ₂	207	32.500	218	38.500	260	12.000	295 380	6.250 1.000
p. NO ₂	207	30.500	213	29.500	239	15.000	270 380	9.000 10.500
o. NH ₂	205	25.000	222	39.500			295	7.400
p. NH ₂	204	46.500	224	27.000	263	23.000	299	7.700

ETUDE DE L'ENOLISATION DE L'(OXO-2 PROPYL)-3 INDOLE

Les réactions de substitution électrophile que nous avons effectuées sur l'(oxo-2 propyl)-3 indole, nous ont conduit à essayer de déterminer la structure de cette cétone.

L'étude spectrophotométrique des cétones aliphatiques α, β insaturées et des α -phénylcétones a retenu l'attention de nombreux auteurs (107, 108, 109, 110, 111, 112). Il a été établi que l'exaltation de l'absorption dans ces cétones provient de la transition $n \rightarrow \pi$ du carbonyle influencée par les électrons π adjacents. La coplanéité des orbitales des atomes de carbone C_1 et C'_1 provoque une exaltation maximale.



Dans le cas de l'(oxo-2 propyl)-3 indole, il n'apparaît pas de pic d'absorption, ni même d'épaule avant 290 nm. Son spectre ne se différencie de celui du cétal que par une faible augmentation de l'absorbance. Faut-il en conclure que parmi les diverses conformations possibles de la molécule, aucune ne possède les orbitales π de C_1 et de C'_1 dans le même plan ?

Nous avons enregistré les spectres U.V. de cette cétone en milieu alcalin. Afin de déterminer d'une part l'influence possible de l'hétérocycle et d'autre part celle du NH indolique sur l'énolisation, nous avons étudié dans les mêmes conditions le phényl-1 oxo-2 propane et le phényl-1 (oxo-2 propyl)-3 indole.

Nous avons déterminé la variation de l'absorption en fonction du solvant (eau, alcool) dans des solutions de basicité croissante à partir

d'une solution alcoolique molaire des trois cétones. Après dilution convenable, la solution a été maintenue sur le trajet du faisceau U.V. jusqu'à stabilisation de l'absorption (à la longueur d'onde correspondant au maximum d'absorption).

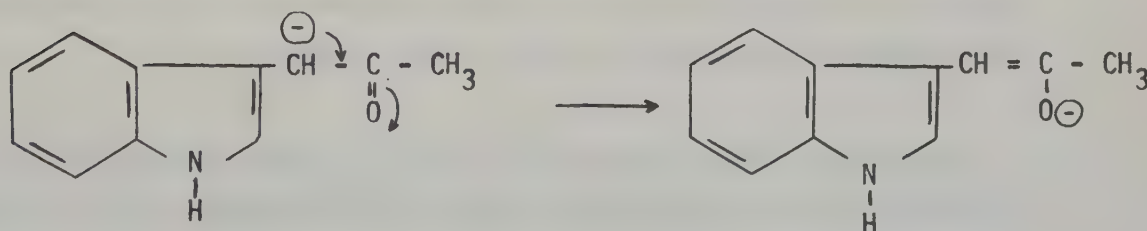
Les résultats obtenus ont été consignés dans le tableau III. Les études cinétiques ont été réalisées en solution alcaline N.

Il apparait que la valeur de ϵ est plus grande en solution alcaline alcoolique qu'en solution aqueuse pour les trois cétones. L'énolisation est plus rapide en milieu alcoolique.

L'(oxo-2 propyl)-3 indole présente le maximum d'absorption à 320 nm dans la potasse alcoolique, et à 334 nm dans la soude aqueuse. Par contre, l'énolisation de la cétone substituée sur l'azote ne se traduit que par un très faible déplacement du pic d'absorption.

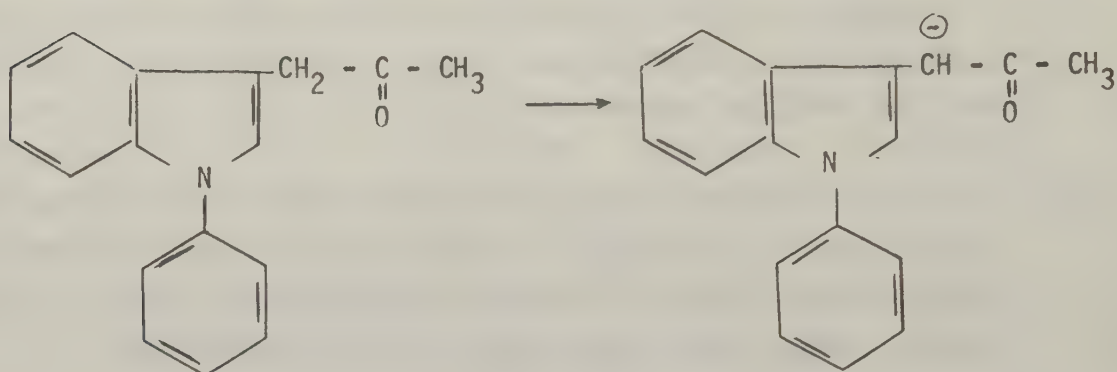
Discussion

L'oxo-2 propyl-3 existe sous la forme cétonique. Après une ionisation rapide en milieu alcalin, on observe la cinétique d'isomérisation entre les deux anions : carbanion et énolate (celle-ci étant la forme absorbante).



Le déplacement bathochrome plus important dans l'eau que dans l'éthanol (334 au lieu de 320 nm) s'explique par la plus grande polarisation du NH en présence de molécules d'eau. Le phénomène ne s'observe plus dès que l'azote indolique est substitué.

Dans le dérivé phénylé à l'azote, l'évolution de l'absorption correspondrait à la cinétique d'ionisation de la cétone en carbanion.



On admet alors qu'une faible proportion de la cétone (non décelable par spectrophotométrie infra-rouge) existe sous la forme énol avant alcalinisation. Le passage progressif de la cétone à la forme ionisée se fait avec augmentation de l'absorbance mais sans modification notable de la longueur d'onde d'absorption. La paire d'électrons de l'azote est ici conjuguée également avec le noyau aromatique, donc elle est moins libre pour des liaisons hydrogène éventuelles que dans les indoles à N-H. De ce fait, on doit observer moins de différence entre les deux spectres (dans la soude aqueuse et la potasse alcoolique). De plus la substitution par un noyau aromatique inhibe la migration de la charge négative du carbone sur l'oxygène.

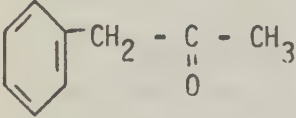
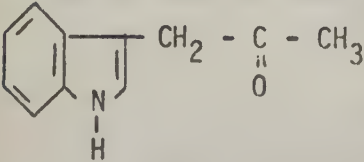
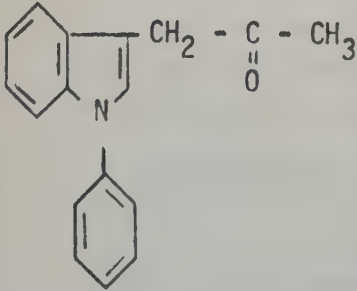
On retrouve dans les deux cas une plus grande exaltation de l'absorption en solution alcoolique alcaline (voir tableau n° III). Le changement du moment dipolaire de la molécule énoisée, au cours de la transition, doit être plus élevé en solution alcoolique du fait de l'existence

d'une liaison hydrogène moins forte dans l'alcool que dans l'eau.

Il convient de noter que l'on n'observe pratiquement aucune différence entre les spectres (en solution alcoolique) de l'(oxo-2 propyl)-3 indole et celui du cétal correspondant. Le repliement de la chaîne latérale sur l'hétérocycle défavorise dans ce cas la structure planaire. Ceci a pu être mis en évidence par étude en R.M.N. de la cétone (en solution dans CCl_4). Le signal du proton dans CH_3 est très nettement déplacé vers les champs forts : 1,28 ppm (le déplacement chimique est de 2 dans les méthylcétones). Ceci peut s'expliquer par une conformation de la molécule qui amène le CH_3 dans le voisinage direct du noyau hétérocyclique où il subit un blindage important par anisotropie magnétique. Cependant, dès que le NH est substitué même par un groupe peu encombrant comme un méthyle, le signal apparaît à une position normale : 1,9 ppm, très proche de celui du CH_3 dans la phénylacétone (2 ppm) ou même dans l'acétone (2,2 ppm).

TABLEAU n° III

Absorption des cétones en milieu alcalin

Produit	Solvant	λ max	ϵ max	λ max	ϵ max	temps en mn
 <chem>CC(=O)Cc1ccccc1</chem>	éthanol			284	135	
	KOH éth.			295	890	
	NaOH aq.			295	750	
 <chem>CC(=O)C=Cc1ccccc1</chem>	éthanol			290	6500	
	KOH éth.	268	23 100	320	13 800	65
	NaOH aq.	268	11 400	334	9 100	145
 <chem>CC(=O)C=Cc1ccccc1</chem>	éthanol	260	20 900	300	9 600	
	KOH éth.	242	30 000	304	23 000	55
	NaOH aq.			300	12 500	80

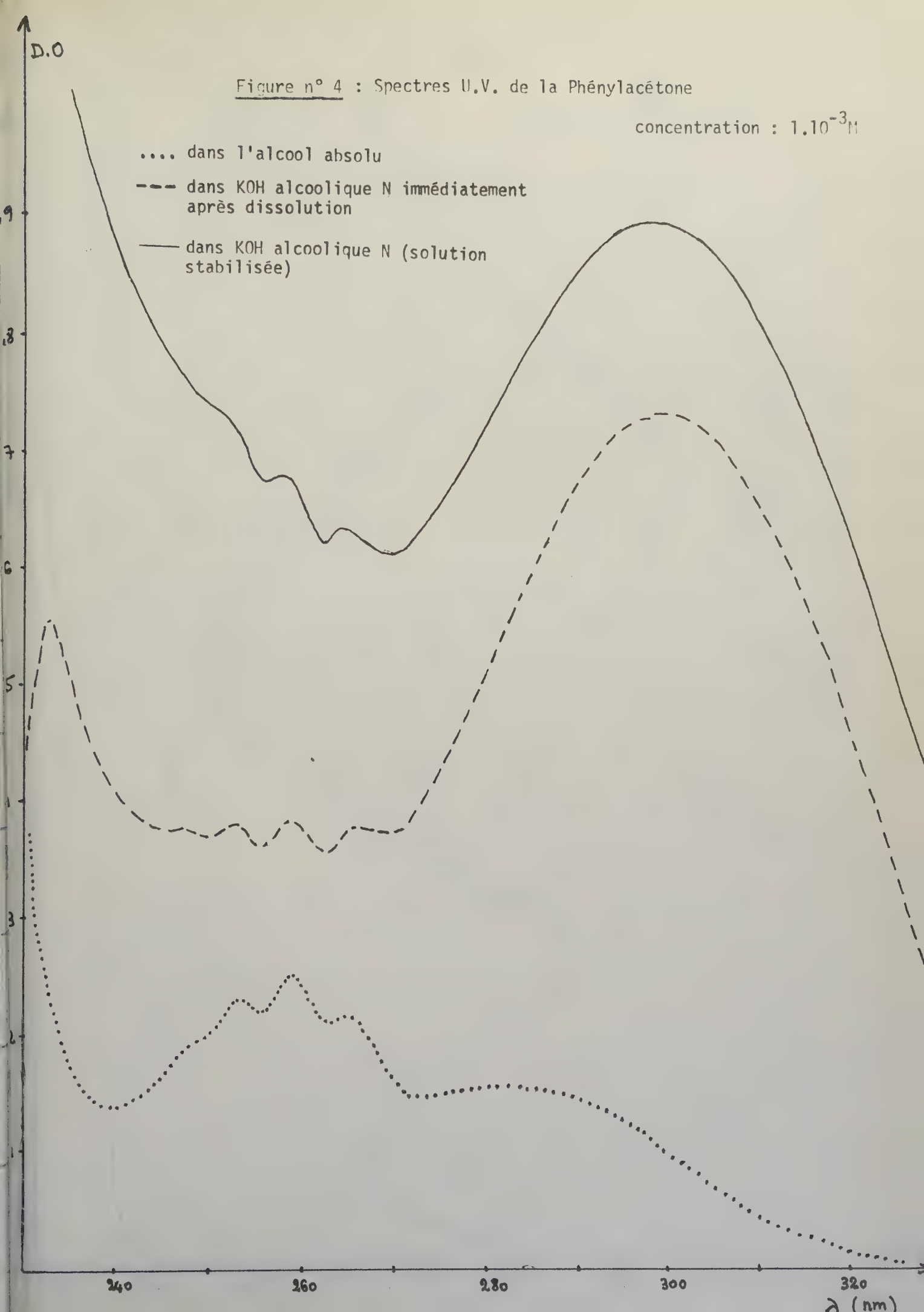


Figure n° 5 : Spectres U.V. de 1'(*oxo-2 propyl*)-3 indole

① dans l'alcool absolu
 $c = 2 \cdot 10^{-5} \text{ M}$

② dans NaOH aqueuse N
 $c = 4 \cdot 10^{-5} \text{ M}$

③ dans KOH alcoolique N
 $c = 4 \cdot 10^{-5} \text{ M}$

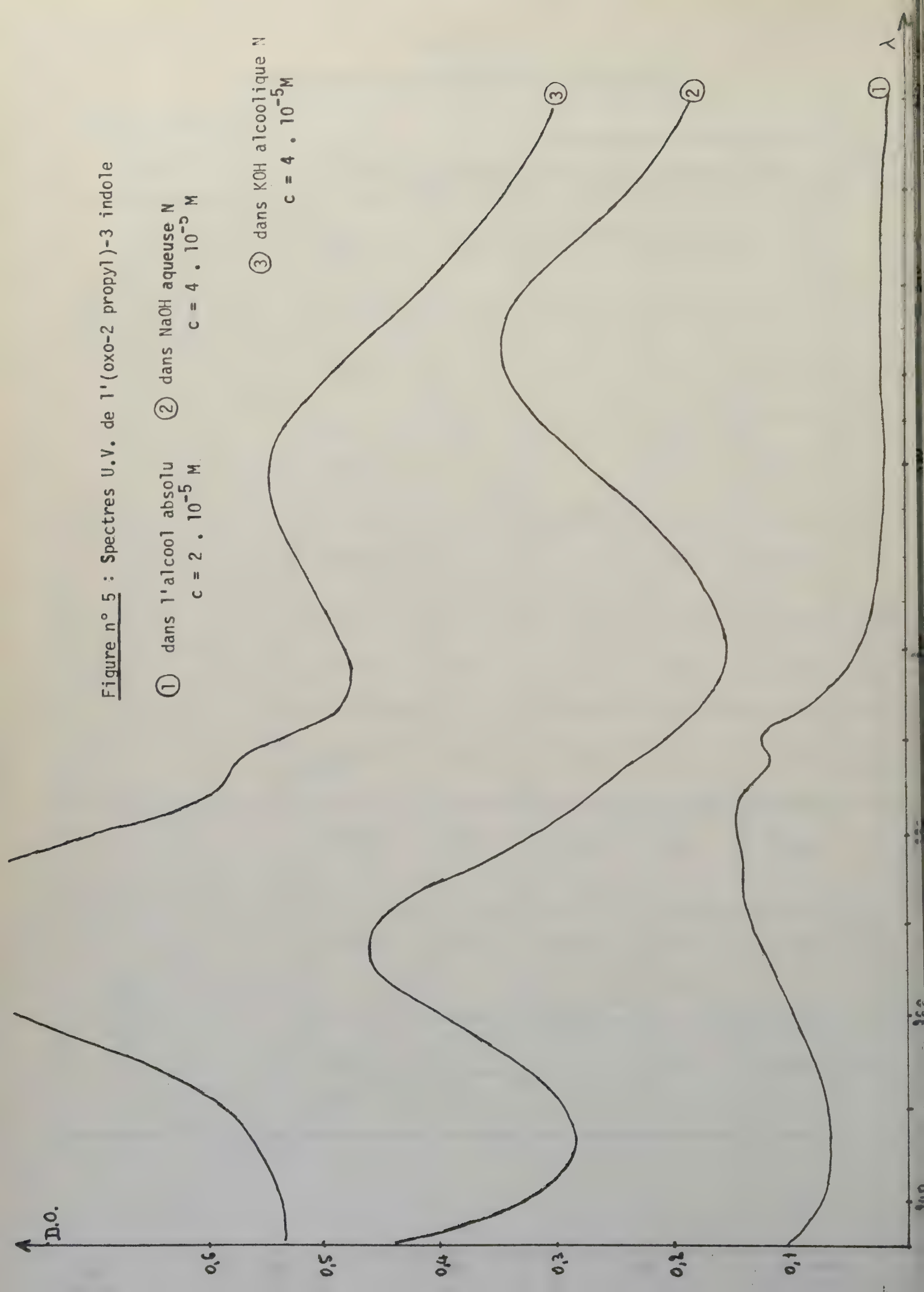
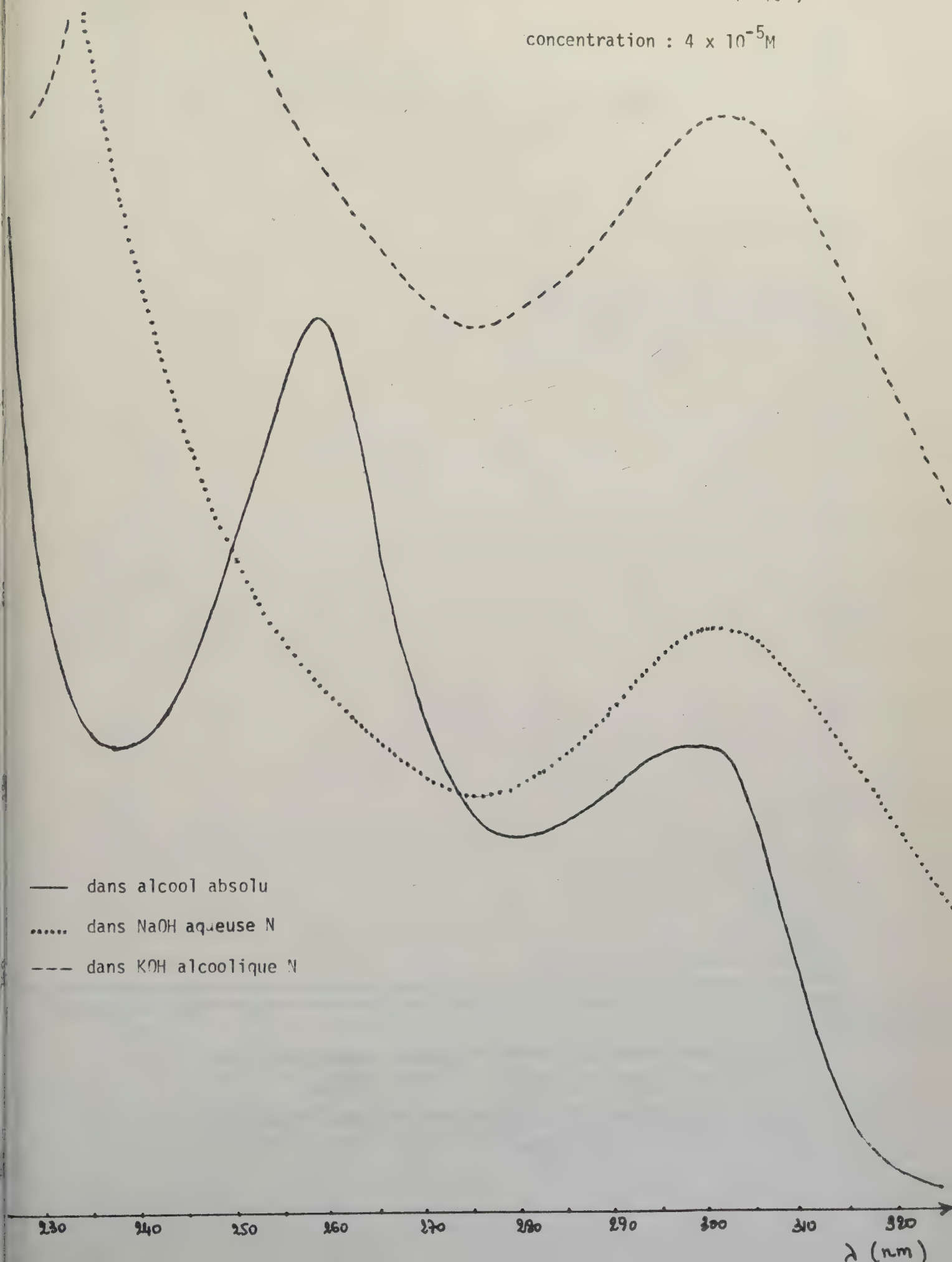
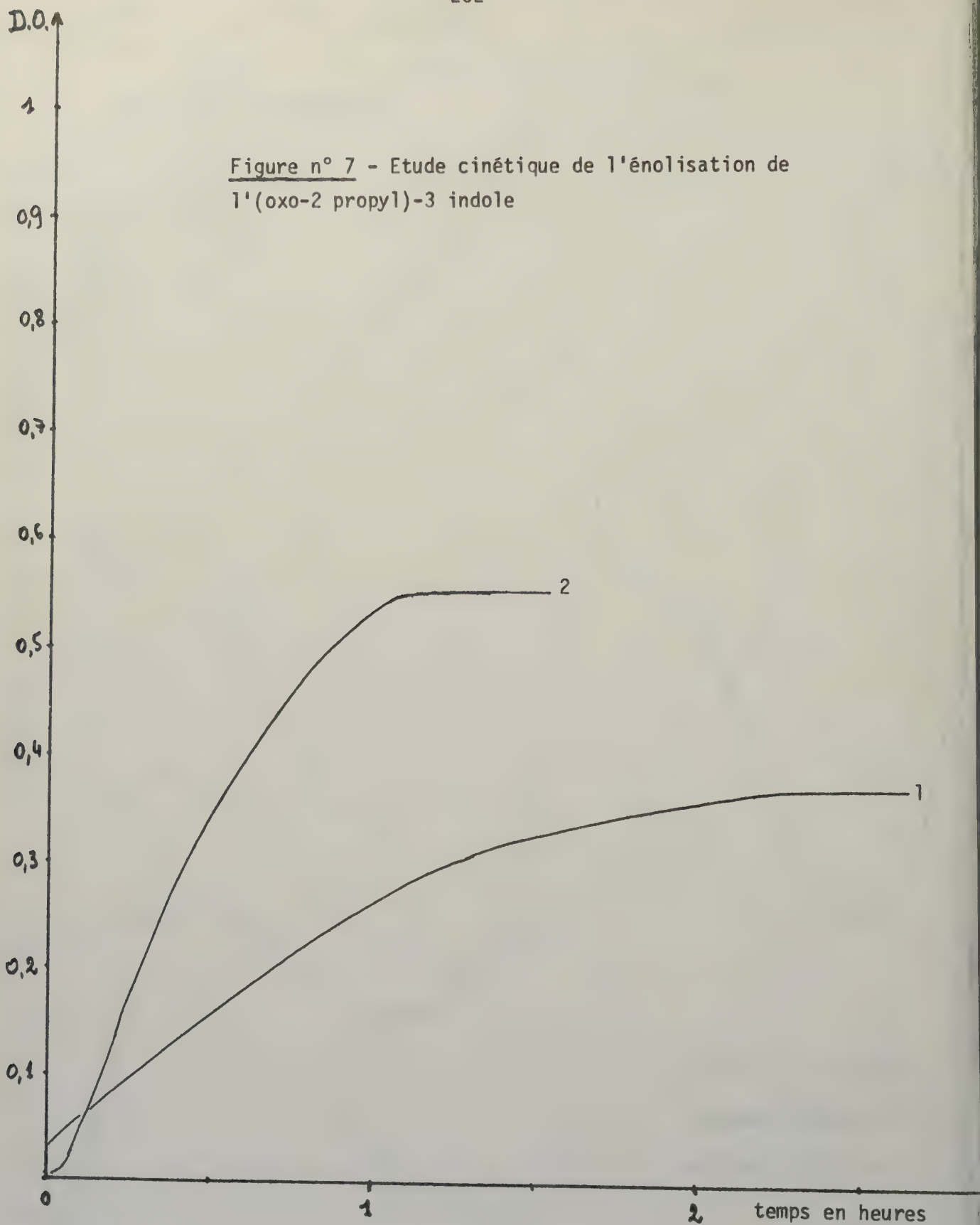


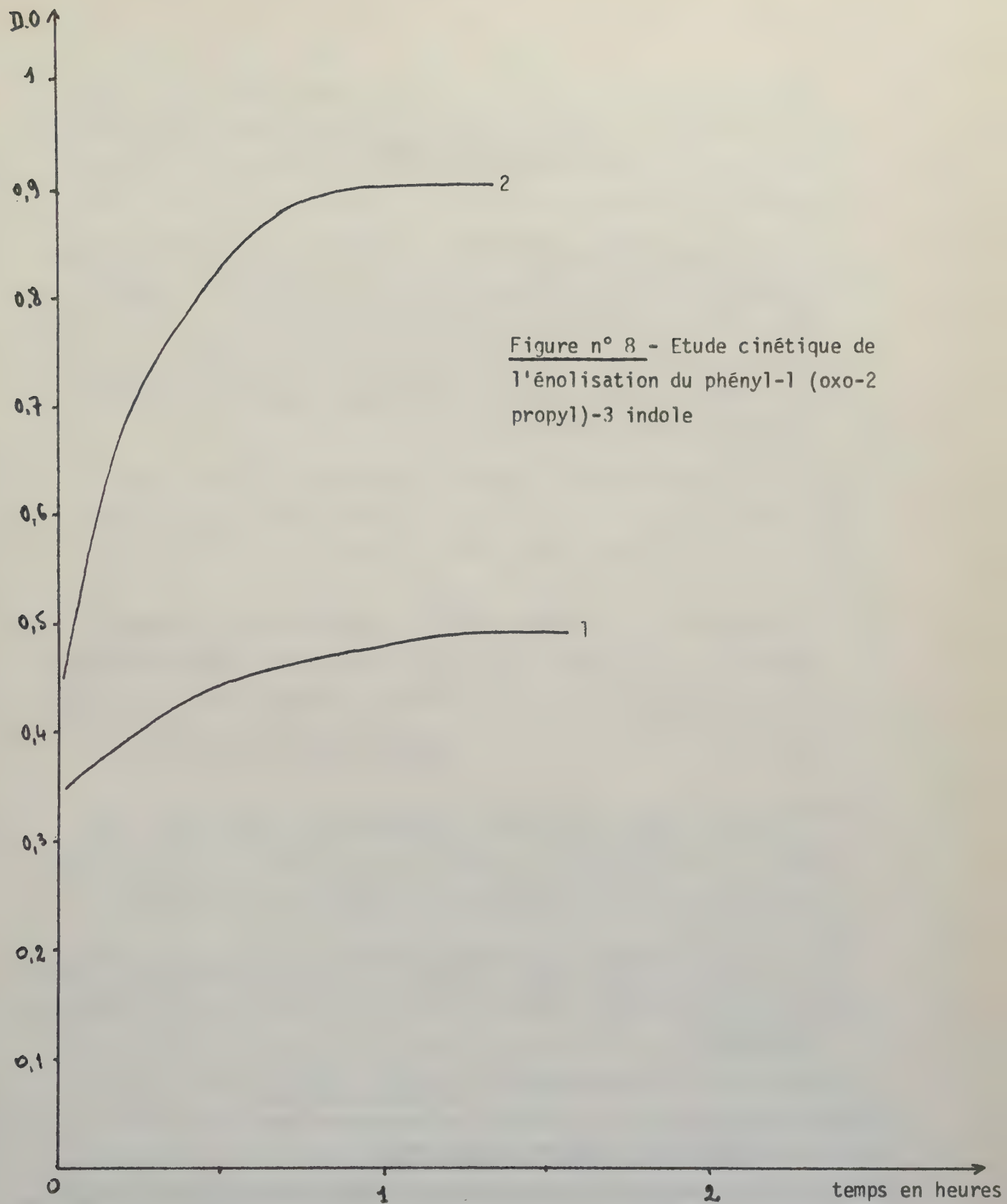
Figure n° 6 : Spectres U.V. du phényl-1 (oxo-2
propyl)-3 indole

concentration : $4 \times 10^{-5} \text{ M}$





- 1 - (oxo-2 propyl)-3 indole en solution dans NaOH aq. N
 $c^{\circ} : 4 \times 10^{-5} \text{ M}$ $\lambda = 334 \text{ nm}$
- 2 - (oxo-2 propyl)-3 indole en solution dans KOH alc. N
 $\lambda = 320 \text{ nm}$



- 1 - phényl-1 (oxo-2 propyl)-3 indole - en solution de NaOH aq. N
 $c^{\circ} : 4 \times 10^{-5} \text{ M}$ à 300 nm
- 2 - phényl-1 (oxo-2 propyl)-3 indole - en solution de KOH alc. N
 $c^{\circ} : 4 \times 10^{-5} \text{ M}$ à 304 nm.

II - ETUDE INFRA-ROUGE

La synthèse des diverses séries chimiques que nous avons réalisées ne posait pas de problème très particulier de structure. Cependant, à partir du nombre important de produits élaborés, il nous a paru intéressant d'essayer de déterminer les absorptions caractéristiques du noyau indolique et des diverses fonctions et groupements présents dans les molécules synthétisées.

Les spectres infra-rouges ont été enregistrés sur un appareil BECKMAN IR 10. Les produits ont été examinés soit après dissolution dans le chloroforme ou le dichlorométhane (concentration : 5 à 8 %), soit après inclusion dans le bromure de potassium sec (concentration : 0,5 à 1 %).

Afin de limiter au maximum les interactions moléculaires, nous avons utilisé des solvants inertes. La possibilité d'action des amines sur le tétrachlorure de carbone nous a fait écarter ce solvant.

Il faut noter que l'emploi de pastilles pose le problème de l'effet de la concentration et donc de l'association sur la position des bandes d'absorption.

1 - Absorptions dues au noyau indole

LEETE et MARION (113) ont indiqué l'intervalle $735-738\text{ cm}^{-1}$ pour la vibration de déformation en dehors du plan des dérivés de l'indole non substitué à l'azote. En fait, nous trouvons le pic dans l'intervalle $750 \pm 10\text{ cm}^{-1}$ comme indiqué par RANDLE et WHIFFEN (114) pour les dérivés

benzéniques ortho-disubstitués. Il est surtout net dans le spectre des solides. Dans l'indole lui-même, on observe un doublet à 740 et 720 cm^{-1} . KANOKA, BAN et coll. (115) ont assigné une bande entre 810 et 760 cm^{-1} à la vibration en dehors du plan du C-H (carbone 2) dans les dérivés substitués en 3. Nous avons observé d'une manière régulière un pic entre 790 et 810 cm^{-1} dans le spectre des solides. Les liquides présentent une bande plus large et moins nette vers 800 cm^{-1} . BROWN, HENBEST et JONES (116) indiquent que les alcoyl-3 indoles présentent un pic caractéristique à 1090 cm^{-1} . En fait l'indole lui-même absorbe fortement à cette fréquence.

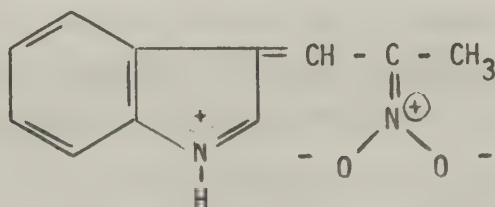
La vibration de valence des C-H indoliques se traduit par la présence de quatre bandes dont une forte à 3010 cm^{-1} (3090, 3060, 3040 et 3010 cm^{-1}). Par ailleurs, le noyau indolique est caractérisé par une multiplicité de bandes situées entre 1620 et 1300 cm^{-1} et surtout 1500 et 1350 cm^{-1} . Signalons les pics intenses à 1455, 1415 et 1355 cm^{-1} que l'on retrouve dans les hétérocycles à 5 maillons.

2 - Absorption du NH indolique

Le spectre de l'indole, étudié après inclusion dans le bromure de potassium, présente un pic à 3390 cm^{-1} correspondant à la vibration de valence du N-H. Cette bande est située à 3490 cm^{-1} quand l'indole est dissous dans le chloroforme. Elle présente une intensité beaucoup plus forte que dans les amines secondaires aliphatiques ou les amines secondaires alcoylarylées. On repère une autre bande nettement plus faible vers 3430 cm^{-1} , due à l'association du NH. Elle augmente d'intensité si on élève la concentration comme dans le cas des alcools. Il existe donc, à l'état condensé, un déplacement de l'absorption du N-H vers les basses fréquences qui provient de la très forte interaction intermoléculaire. La position de cette vibration est nettement affectée par les substituants présents sur le noyau indolique et plus précisément par l'électronégativité du substituant et par sa position.

Ainsi la présence d'un groupement donneur d'électrons entraîne un

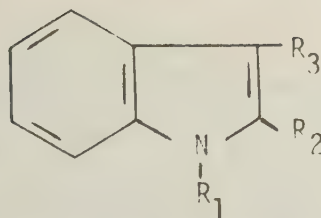
déplacement vers les hautes fréquences ; le méthyl-3 indole présente le pic du N-H à 3425 cm^{-1} . Inversement un substituant attracteur d'électrons provoque un décalage vers les basses fréquences. Le déplacement est très important dans le formyl-3 indole (3145 cm^{-1}) ; il est déjà moindre pour l'acétyl-3 indole (3165 cm^{-1}) ; l'écart n'est plus que de 70 cm^{-1} pour l'(oxo-2 propyl)-3 indole (3320 cm^{-1}). Ceci s'explique par la position du carbonyle dans la chaîne latérale. Bien que la fonction cétonique soit bloquée dans le cétal correspondant, le pic du N-H y est assez déplacé par rapport à celui de la cétone (3335 cm^{-1}). Dans le cas du (nitro-2 propényl)-3 indole, la formation d'un sel interne de nitronium permet d'expliquer la présence de la vibration de valence du N-H à 3425 cm^{-1} (124).



Il est bien connu que dans les composés indoliques, les effets polaires sont plus marqués en position 3 qu'en 2 (117). Ainsi le formyl-2 indole absorbe à 3185 cm^{-1} (au lieu de 3145 cm^{-1} pour le formyl-3 indole). Ceci peut s'expliquer par la présence de l'azote en position vinylogue dans les dérivés substitués sur le carbone 3.

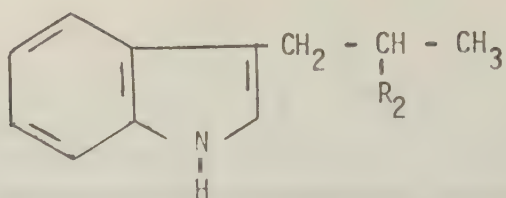
Par contre, ces produits étudiés en solution dans le chloroforme absorbent à une fréquence assez constante : vers 3480 cm^{-1} . On note un léger déplacement (3470 cm^{-1}) quand on utilise le dichlorométhane. Le caractère polaire du tétrahydrofurane se manifeste nettement par le décalage vers les basses fréquences (voir tableau I).

TABLEAU 1



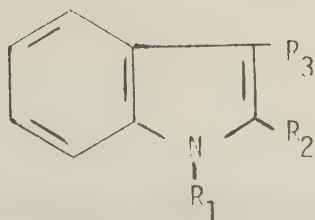
SUBSTITUANTS			Fréquence du NH en cm^{-1}				
R_1	R_2	R_3	S O L I D E		S o l u t i o n		
			KBr	Nujol	CHCl_3	CH_2Cl_2	T.H.F.
H	H	H	3390		3490	3470	3300
H	H	CHO	3145	3140			3250
H	H	$\text{CH} = \underset{\text{NO}_2}{\underset{ }{\text{C}}} - \text{CH}_3$	3420				3230
H	H	$\text{CH}_2 - \underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}} - \text{CH}_3$	3320		3485 3400	3470	3290
H	H	$\text{CH}_2 - \underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}} - \text{CH}_3$ 	3335		3485	3475	3300
H	CHO	H	3185				
H	H	$\underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}} - \text{CH}_3$	3165	3130			3290
H	H	CH_3	3410		3490 3430		3310
H	H	$\text{CH}_2 - \underset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}}} - \text{CH}_3$			3460	3470	3300
H	H	$\text{CH} - \underset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}}} - \text{CH}_3$ $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{N}}} - \text{CH}_3$				3460	
H	H	$\text{CH}_2 - \underset{\text{N} - \text{OH}}{\underset{ }{\text{C}}} - \text{CH}_3$	3390				3320

TABLEAU II - NH indolique dans les amines (en cm^{-1})



	R_2	B A S E S		S E L S
		CHCl_3	KBr	
Amine primaire	NH_2	- 3470	- 3360	3285
Amine secondaire	$\text{NH} - \text{CH}_3$	- 3470		3320-3260
Amines tertiaires		- 3475 - 3430	- 3420	- 3240
		- 3465	- 3490 - 3420	- 3230
		3470		vers 3200 (bande large)

TABLEAU III



SUBSTITUANTS			Fréquences du C = O en cm^{-1}				
R_1	R_2	R_3	S O L I D E		L i q u i d e		
			KBr	Nujol	CHCl_3	CH_2Cl_2	T.H.F.
H	H	CHO	1635 1620	1630 1615			1630
H	CHO	H	1675				
H	H	$\text{CH}_2 - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_3$	1708		1708	1710	1712
H	H	$\text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_3^*$	1618	1614			1662
H	H	$\text{CH}_2 - \text{CHO}$	1705				
H	H	$ \begin{array}{c} \text{CH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $			1710		

* F. M. TANNER, Spectrochim. Acta, 1957, 9, 282.

L'aspect caractéristique des spectres des dérivés indoliques possédant une chaîne à fonction amine a déjà été signalée par MESLEY et EVANS (118) en 1970 qui ont étudié et comparé un nombre important de tryptamines. Comme celles-ci, l' α -méthyltryptamine et ses dérivés présentent un pic très fin et intense entre $3480-3470\text{ cm}^{-1}$ suivi d'une bande vers $3400-3420\text{ cm}^{-1}$ (en solution dans le chloroforme). Dans le cas de bases solides examinées à l'état condensé, on observe un ou deux pics de moyenne intensité de 3490 à 3360 cm^{-1} . Mais le spectre de ces bases solides est surtout caractérisé par une large zone d'absorption, allant de 3300 à 2500 cm^{-1} , sur laquelle se superpose jusqu'à une quinzaine de pics très fins. Elle serait due à la formation d'une forte liaison hydrogène reliant le NH indolique à l'azote de la chaîne latérale d'une autre molécule : la bande large représentant la vibration de valence du NH et les pics étant constitués de bandes d'harmoniques et de combinaison intensifiées par résonance de Fermi.

Cette vibration disparaît dans les sels où la paire isolée d'électrons de l'azote n'est plus libre pour la formation d'un site accepteur de protons. Les sels présentent un seul pic assez large entre 3400 et 3100 cm^{-1} . Sa position exacte dépend du degré de substitution sur l'azote, situé à 3285 cm^{-1} pour le chlorhydrate d' α -méthyltryptamine, il se déplace vers la zone $3320-3200\text{ cm}^{-1}$ pour les sels d'amines tertiaires. Quant au (butylamino-2 propyl)-3 indole, il présente une bande assez large de 3320 à 3250 cm^{-1} . On ne connaît pas la raison de ce déplacement. Nous avons retrouvé la "structure fine" caractéristique des bases dans le cas du chlorhydrate de cette amine secondaire. Ceci est en nette contradiction avec l'interprétation fournie par MESLEY et EVANS et au demeurant, rien n'explique cette anomalie.

La bande du NH disparaît après substitution et comme nous l'avons indiqué dans l'étude chimique, nous nous sommes basés sur la disparition de ce pic pour suivre les réactions d'alcoylation, d'aminoalcoylation et surtout de phénylation de l'azote.

3 - Absorption due à la présence d'un carbonyle

D'une manière générale, les cétones insaturées ou aromatiques présentent le pic du C à une fréquence plus élevée en solution qu'en pastille de bromure $\overset{\text{O}}{\parallel}$ de potassium ou en suspension dans le Nujol. Ceci a été mis en évidence pour les dérivés de l'indole par TANNER dès 1957 (119). Le tableau III permet de constater qu'il existe même un décalage dans la position du pic suivant que l'on examine le produit après inclusion dans le bromure de potassium ou mise en suspension dans le Nujol. Situé à 1670 cm^{-1} pour le formyl-3 indole en solution chloroformique, le pic se déplace de 30 à 35 cm^{-1} vers les basses fréquences tout en se dédoublant, à l'état condensé : dans le KBr à 1635 et 1620 cm^{-1} , à 1630 et 1615 cm^{-1} dans le Nujol, ceci étant probablement dû à l'absence de champ cristallin dans le Nujol.

Cependant, l'(indolyl-3) acétaldéhyde présente un pic de C à une position normale pour un aldéhyde aromatique : 1675 cm^{-1} . Pour $\overset{\text{O}}{\parallel}$ l'(indolyl-3) acétone, la position ne varie guère quel que soit le mode d'obtention du spectre : 1710 cm^{-1} . L'existence d'une bande assez large vers 3400 cm^{-1} différente de celle correspondant au NH lié de l'indole à 3430 cm^{-1} pourrait indiquer que cette cétone a tendance à s'énoliser à moins qu'elle ne corresponde à une association intermoléculaire $\text{N-H} \dots \text{O} = \text{C} - \text{CH}_3$. Mais on n'observe qu'un faible épaulement vers 1650 cm^{-1} (vib. d.p. $\text{C} = \text{C}$).

La substitution sur le carbone 1 n'affecte guère la position de la vibration de valence du carbonyle : $1705\text{-}1710\text{ cm}^{-1}$.

Comme pour le NH, on observe pour le carbonyle un déplacement plus important vers les basses fréquences pour les dérivés substitués en 3 que pour ceux substitués en 2 (119).

4 - Absorption du noyau benzénique substitué

Les vibrations dans le plan $\text{C} = \text{C}$ du noyau aromatique fixé sur

l'azote sont situées à une position moyenne de 1600 et 1500 cm^{-1} . La nature du substituant plus que sa position sur le cycle détermine la position exacte de ces bandes. On n'observe pas le déplacement habituel vers les hautes fréquences dans les dérivés nitrés. La bande à 1500 cm^{-1} est plus intense que celle à 1600 cm^{-1} . Ceci est surtout net dans les dérivés benzylés.

Les vibrations de déformation en dehors du plan du C-H aromatique sont particulièrement affectées par la nature électrophile ou nucléophile du substituant : 850 cm^{-1} (p. NO_2), 830 cm^{-1} (p. NH_2).

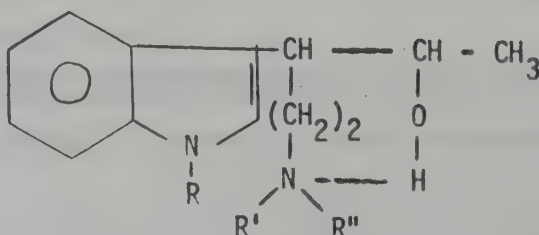
5 - Absorptions du N = OH

La vibration de valence de l'O-H des oximes est située à 3580-3570 cm^{-1} dans le spectre des solutions. Elle est suivie d'une bande large présentant un maximum à 3300 cm^{-1} . A l'état condensé, on n'observe plus qu'une large absorption de 3600 à 3200 cm^{-1} . L'oxime se trouve alors sous forme **associée**. La vibration du C = N vers 1650 cm^{-1} reste faible et difficile à différencier des vibrations C = C du noyau indolique qui se situent dans cette zone. Par ailleurs, il existe un pic de moyenne intensité d'origine inconnue dans toutes les oximes, substituées ou non sur l'azote et le carbone 1, vers 1300 cm^{-1} .

6 - Absorptions dues au groupement OH dans la chaîne latérale

En solution chloroformique, les alcools secondaires présentent un premier pic vers 3580 cm^{-1} suivi d'une bande large centrée vers 3300 cm^{-1} correspondant à l'hydroxyle lié.

Il semble difficile de conclure à l'existence possible de liaisons hydrogène entre l'OH et l'N des chaînes aminoalcoyle dans les produits du type :



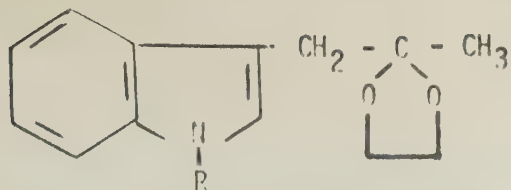


TABLEAU IV - Absorption de dérivés phénylés
à l'azote

R	Vibration dans le plan C = C	
	vers 1600 cm ⁻¹	vers 1500 cm ⁻¹
	1600	1500
	1615	1507
	1605	1510
	1590	1490
	1598	1495
	1610	1505
	1620	1505
	1620	1510
	1605	1495
	1592	1502

sur la seule présence d'une bande large d'absorption entre $3320-3280\text{ cm}^{-1}$ car celle-ci se retrouve dans tous les alcools synthétisés. Il s'agit plus vraisemblablement de liaisons H intermoléculaires.

A l'état condensé, on n'observe plus qu'une bande large centrée à 3270 cm^{-1} . La vibration de valence du C - O entre 1080 et 1060 cm^{-1} est en général plus large et plus forte que celle due au noyau aromatique, ce qui permet de l'identifier. La vibration de déformation en dehors du plan de l'O-H apparaît nettement entre $940-930\text{ cm}^{-1}$.

7 - Absorptions dues à la présence d'une fonction amine

a) amines primaires

Les amines primaires aliphatiques présentent un premier pic à 3460 cm^{-1} et un second pic plus large entre 3370 et 3350 cm^{-1} correspondant aux deux modes de vibration de valence du NH_2 . Dans le cas de l' α -méthyl-tryptamine, le premier pic est couvert par la vibration du NH indolique. En pastille de KBr, il n'apparaît plus qu'une seule bande à 3300 cm^{-1} .

Il est difficile de distinguer la vibration de déformation dans le plan du NH du fait de la présence de structures aromatiques qui absorbent dans la zone $1610-1580\text{ cm}^{-1}$. Notons cependant qu'elle apparaît nettement à 1580 cm^{-1} dans l' α -méthyl-tryptamine.

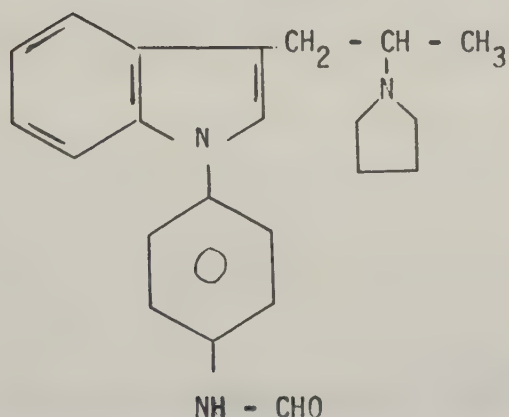
Les sels d'amines primaires, notamment les chlorhydrates, sont facilement identifiables. La bande la plus caractéristique, située entre 2050 et 1960 cm^{-1} est toujours présente. Elle a été attribuée à la vibration de valence du NH_3^+ . Cependant quelques auteurs la considèrent comme une bande de combinaison de la vibration de torsion du NH_3^+ et de la déformation asymétrique du NH_3^+ (120, 121). De plus, le spectre de ces sels présente une série de pics de plus faible intensité de 2800 à 2400 cm^{-1} .

Les deux vibrations de valence du NH des amines primaires aromatiques

sont situées à 3470 et 3380 cm^{-1} . La relation de KRUEGER et THOMPSON (122) pour les anilines para-substituées se vérifie pleinement dans le cas présent :

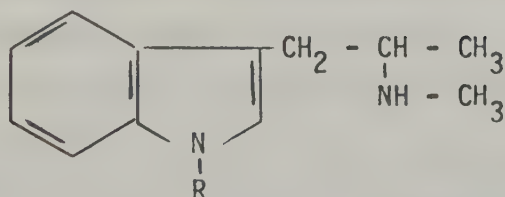
$$\sigma_{\text{sym}} = 1023 + 0,682 \sigma_{\text{asym.}}$$

Les bandes à 3430 et 3390 cm^{-1} (NH) puis 1690 cm^{-1} (C = O) permettent de confirmer la structure amide secondaire dans le produit suivant :



b) Amines secondaires

Les amines secondaires du type :



présentent un pic vers 3300 cm^{-1} suivi d'une bande large s'étendant jusqu'à 3100 cm^{-1} avec un maximum vers 3150 cm^{-1} dus à la vibration de valence du N-H.

Les groupements NH - CH₃ sont aisément identifiables par la bande

d'intensité moyenne située entre $2780\text{--}2790\text{ cm}^{-1}$ (correspondant à la vibration de valence symétrique du C-H).

Les amines secondaires liquides ont une bande enveloppe vers 745 cm^{-1} mais elle est souvent masquée par la vibration de déformation du C-H aromatique vers 740 cm^{-1} .

MESLEY et EVANS indiquent deux pics vers 2950 et 2730 cm^{-1} pour les sels d'amines secondaires (tryptamines). Il faut cependant faire remarquer que l'attribution des pics dans la zone $2950\text{--}2700$ reste délicate. Nous avons noté le plus fréquemment deux pics vers 2690 et 2430 cm^{-1} dans une zone d'absorption allant de 2750 à 2400 cm^{-1} .

Le pic signalé comme constant dans la plupart des sels d'amines secondaires vers 2770 cm^{-1} par THOMPSON, WARREN et coll. (123) n'apparaît guère ici.

c) Amines tertiaires

Les amines tertiaires ne présentent aucune bande caractéristique en dehors de celles dues aux groupements $\text{N}(\text{CH}_3)_2$. On observe en effet dans ce cas deux pics correspondant à la vibration de valence du CH à 2820 et $2775\text{--}2780\text{ cm}^{-1}$. Cependant, si l'azote indolique est méthylé, le premier est couvert par la vibration de valence du N-CH_3 (2820 cm^{-1}).

Les dérivés possédant un groupement pyrrolidiny- ou pipéridiny- se remarquent par une vibration de valence du CH déplacé vers 2790 cm^{-1} et par l'intensification des bandes à 2940 et 1460 cm^{-1} (CH_2). La structure éther cyclique de la morpholine se manifeste par la présence de pics vers 1075 , 1115 et 1125 cm^{-1} .

Généralement les spectres des chlorhydrates d'amines tertiaires présentent une large bande d'absorption s'étendant de 2700 à 2400 cm^{-1} ou même 2200 cm^{-1} suivant la nature des substituants. Nous avons indiqué

dans le tableau ci-contre la position des pics pour quelques sels. Il apparait que leur position reste assez constante pour un type d'amine donné (diméthylamino, pyrrolidiny1 ...) et la nature du substituant sur l'azote n'influence pas cette position.

Il faut cependant noter que les bandes spécifiques indiquées ci-dessus pour les sels d'amines tertiaires, peuvent être masquées lorsqu'il s'agit de sels organiques comme les maléates, fumarates, citrates ou tartrates.

8 - Absorption propre aux éthers cycliques ou alcoylarylés

Lors de la cétalisation de l'(oxo-2 propyl)-3 indole, on observe la disparition du pic du carbonyle, tandis qu'apparaissent les vibrations de valence du cycle dioxolanne 1,3. Parmi celles-ci, trois sont nettement caractéristiques dans le cétal 5 : vers 1215, 1130 et 1025 cm^{-1} (en pastille de KBr). La vibration de respiration du cycle est située à 940 cm^{-1} .

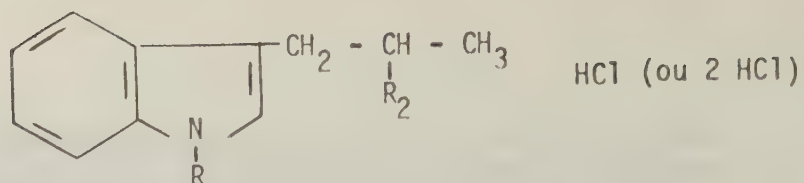
Les amines possédant le radical morphiliny1- présentent un pic très intense à 1110 cm^{-1} correspondant à la vibration de valence asymétrique.

Si les groupements N-CH_3 sont aisément identifiables, les bandes caractéristiques du groupement O-CH_3 se confondent par contre facilement avec les absorptions propres au $-\text{CH}_2$ et au $-\text{CH}_3$ à 2385 et 1450 cm^{-1} . Cependant on identifie les absorptions du C-O. Dans le cas d'un substituant benzénique, on observe généralement deux bandes vers 1250 et 1140 cm^{-1} . Les pics que l'on peut attribuer au (méthoxy-4 phényl)1 sont situés à 1240, 1175 et 1140 cm^{-1} . Le premier est également présent dans le spectre du cétal 5 mais il présente ici une plus grande intensité.

9 - Absorptions dues au groupement NO_2

La présence de groupements NO_2 est facile à mettre en évidence du fait de la très forte intensité des vibrations de valence asymétrique et symétrique.

TABLEAU V
Sels d'amines tertiaires



pics dans la zone de vibration de valence du NH^+ (en cm^{-1})

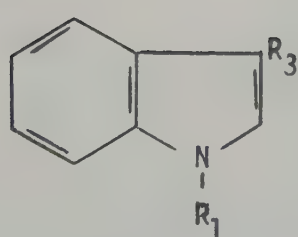
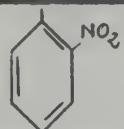
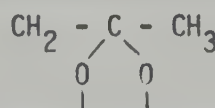
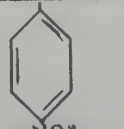
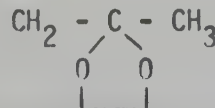
$\begin{array}{c} \text{R} \backslash \text{R}_2 \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$				
H	- 2600 - 2520 - 2470	- 2680 - 2600 - 2490	- 2640 - 2530	- 2720 - 2680 - 2570
CH_3	- 2540 - 2450 - 2360		- 2620 - 2470 - 2350	
	- 2610 - 2500 - 2450	- 2690 - 2610 - 2480	- 2600 - 2400 - 2360	- 2500 - 2360
	- 2640 - 2520 - 2470	- 2680 - 2540 - 2460		- 2640 - 2560 - 2490 - 2420
	- 2660 - 2520 - 2470	- 2650 - 2580 - 2460		

La position de la vibration de valence asymétrique nous semble résulter d'une double action dans le cas du nitro-2. La présence d'un groupe important en ortho tend à faire sortir le NO_2 du plan du noyau benzénique et à élever la fréquence de vibration. Par contre, l'effet donneur d'électrons de l'azote indolique tend à la diminuer.

On pourrait s'attendre à retrouver les pics du NO_2 dans la même région pour le (nitro-2 propényl)-3 indole car il s'agit d'un dérivé nitré α - β -insaturé. En fait l'absence des bandes d'absorption correspondant au groupement nitro et l'apparition de bandes très intenses à 1265 et 1225 cm^{-1} (dans une zone correspondant aux vibrations de valence des nitrates) suggèrent qu'il s'agit bien là d'un sel interne de nitronium. L'absorption U.V. à 400 nm confirme la réalité de cette structure déjà mise en évidence par HEINZELMAN et coll. (124).

Tous les auteurs ne sont pas d'accord sur la position de la vibration de valence du C-N dans les dérivés nitrés aromatiques. Certains indiquent deux bandes, l'une à 850 cm^{-1} , l'autre à 1300 cm^{-1} . Il est certain que l'on trouve toujours un pic vers 850 cm^{-1} parfois nettement deux : l'un à 850 cm^{-1} et l'autre à 835 cm^{-1} , mais ils sont situés dans la zone d'absorption du C-H benzénique.

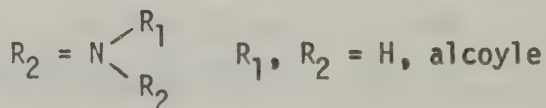
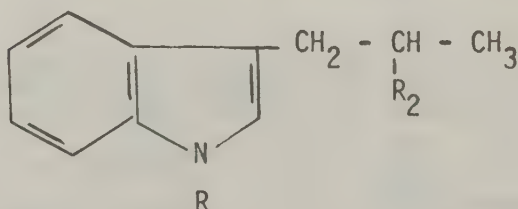
TABLEAU VI - Fréquences d'absorption de dérivés nitrés (en cm^{-1})

	R ₃	Vibration de valence N-O	
		asymétrique	symétrique
H	$\begin{array}{c} -\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$	1265	1225
		1525	1345
		1515	1345

10 - Autres groupements

- La fonction nitrile présente un pic vers 2460 cm^{-1} . Le pic, très fin, est beaucoup plus intense dans le spectre réalisé à partir de KBr que dans celui obtenu à partir de la solution chloroformique (CHCl_3 , $A : 2,3 \cdot 10^2$).

- Les CH_3 liés à un carbone absorbent normalement vers 2900, 2870, 1460 et 1370 cm^{-1} . Mais on sait que les trois premières bandes peuvent être confondues avec celles du CH_2 . Cependant, la bande à 1370 cm^{-1} toujours présente dans les produits synthétisés, permet de distinguer les dérivés de l' α -méthyl-tryptamine de ceux de la tryptamine par exemple.



- Le spectre des α -méthyl-tryptamines est assez complexe et il est donc difficile d'attribuer des bandes à des groupements bien déterminés de la molécule. Cependant deux pics situés vers 1225 et 1100 cm^{-1} peuvent être considérés comme caractéristiques de la structure de base.

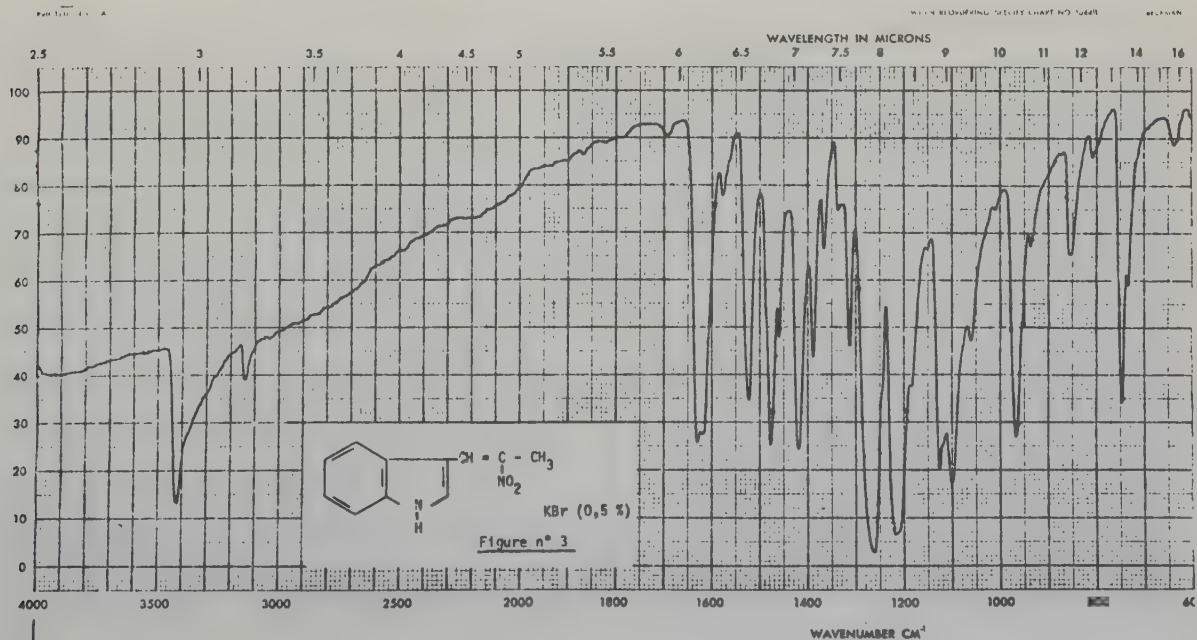
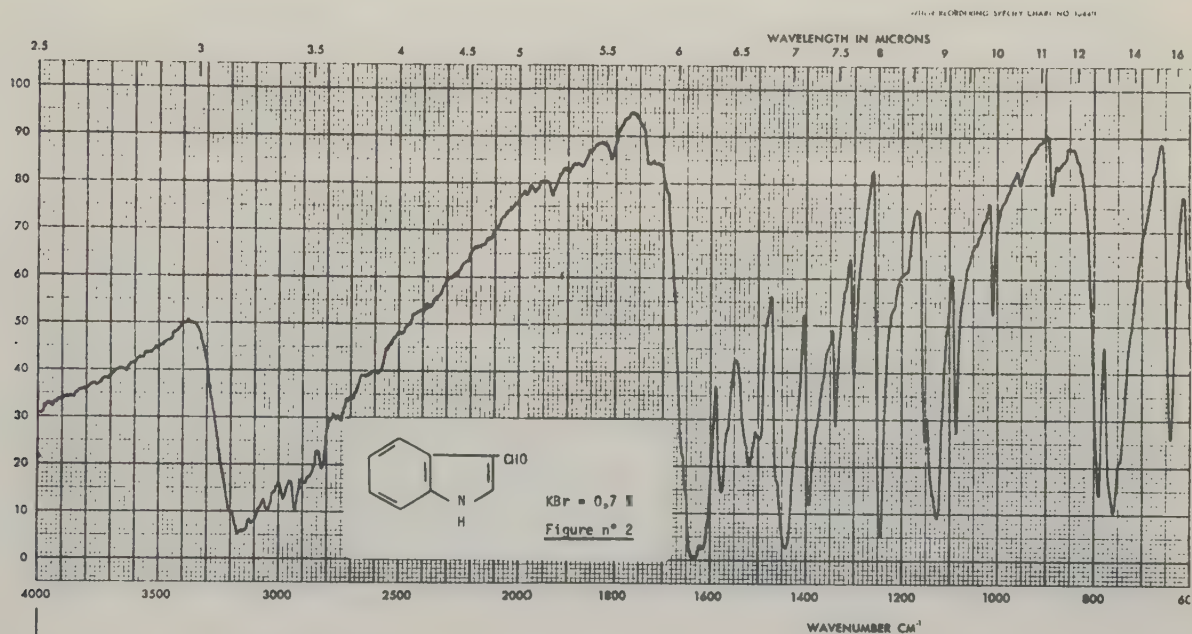
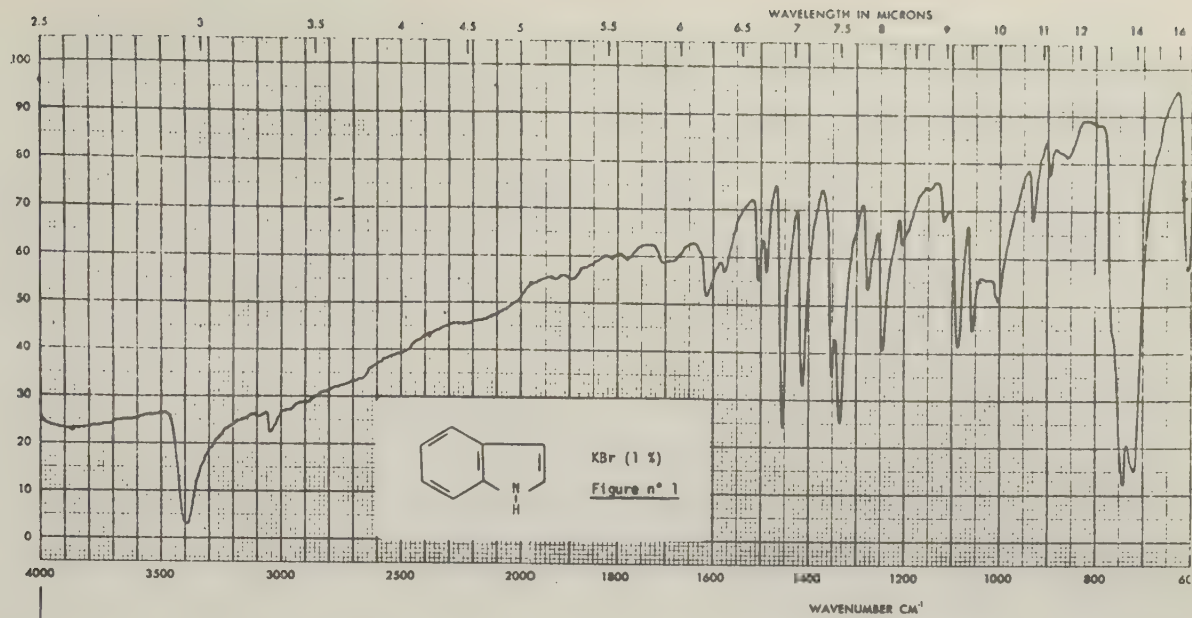
- La disparition des pics de l'O-H du N-OH permet de vérifier la pureté des alcoyloxyimino-éthers synthétisés. La bande due à la vibration de valence du $\text{C} = \text{N}$ n'y est guère plus nette que dans les oximes.

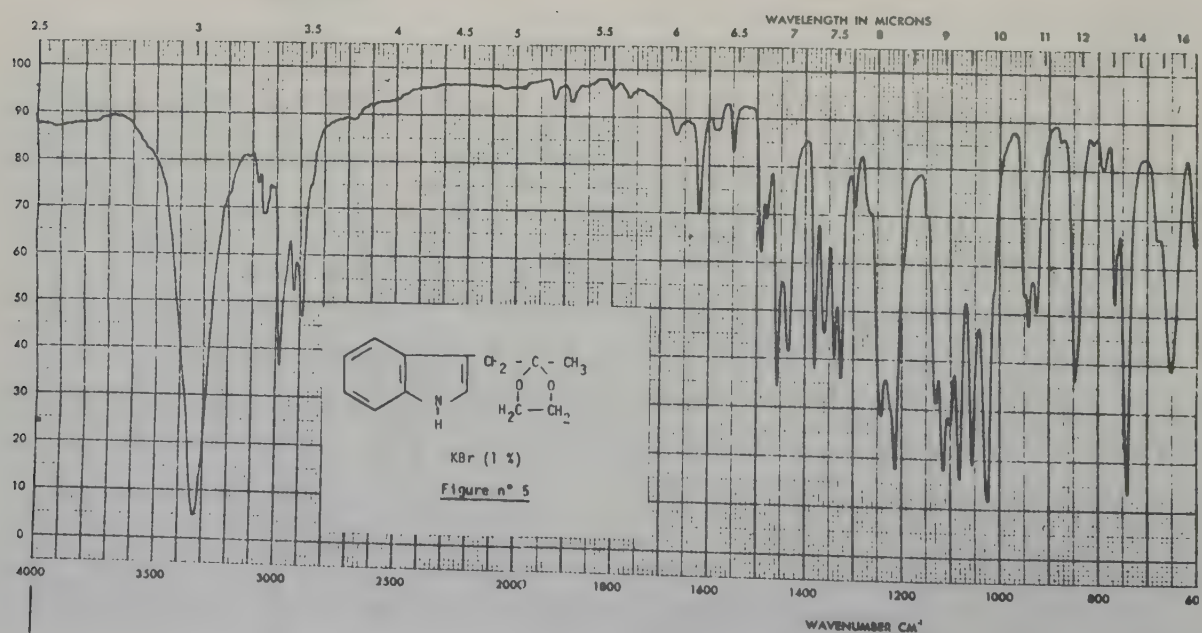
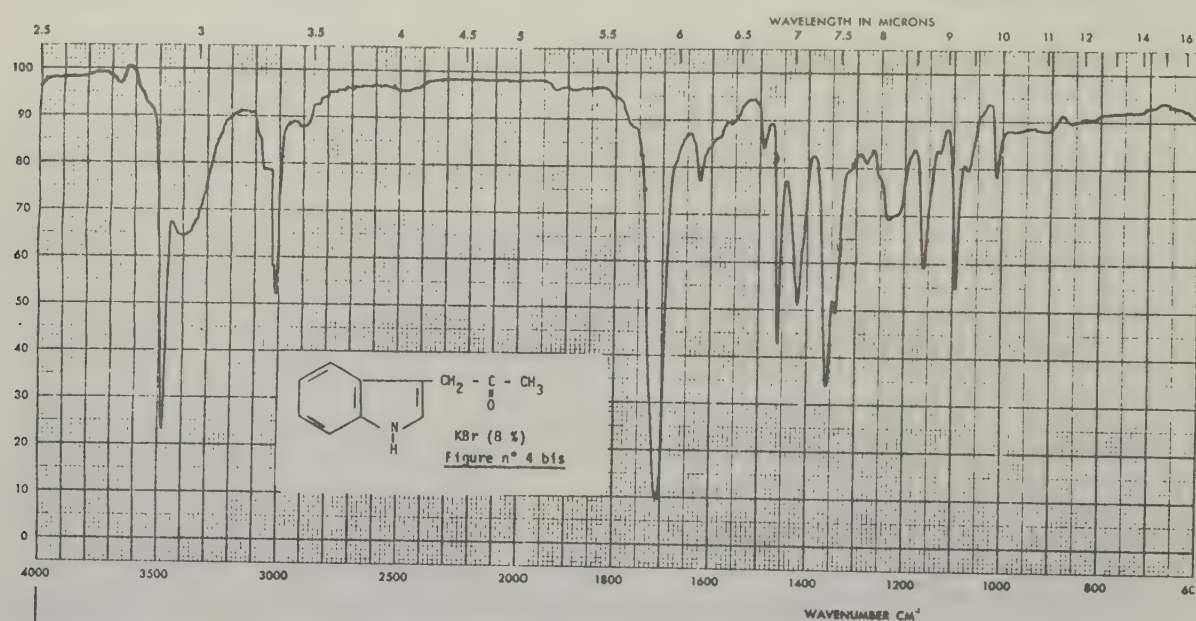
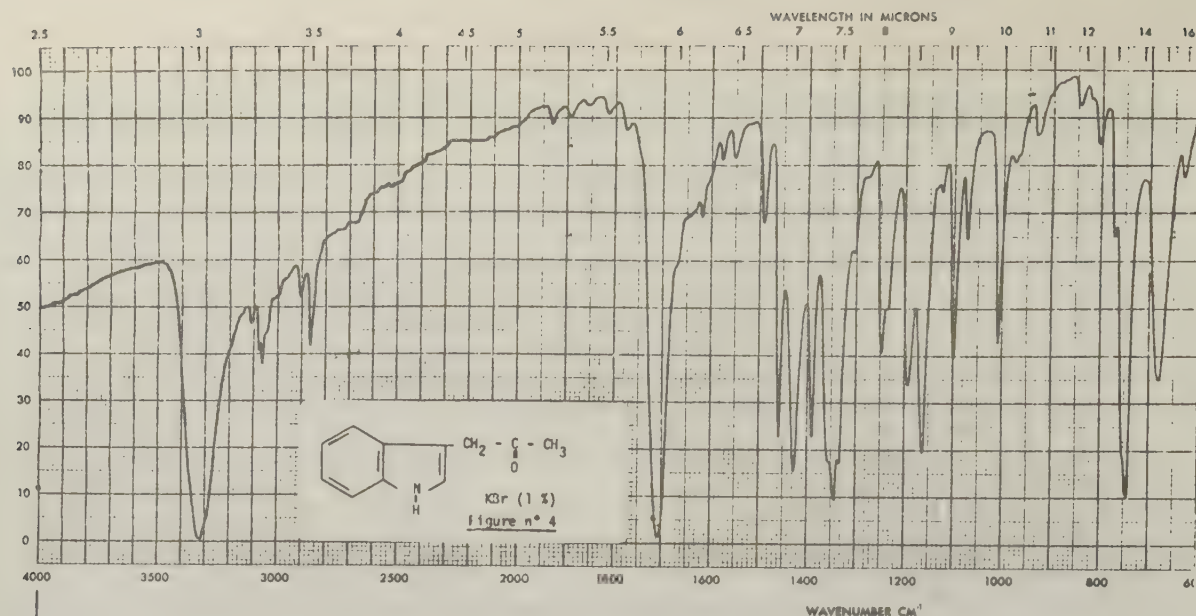
Conclusion

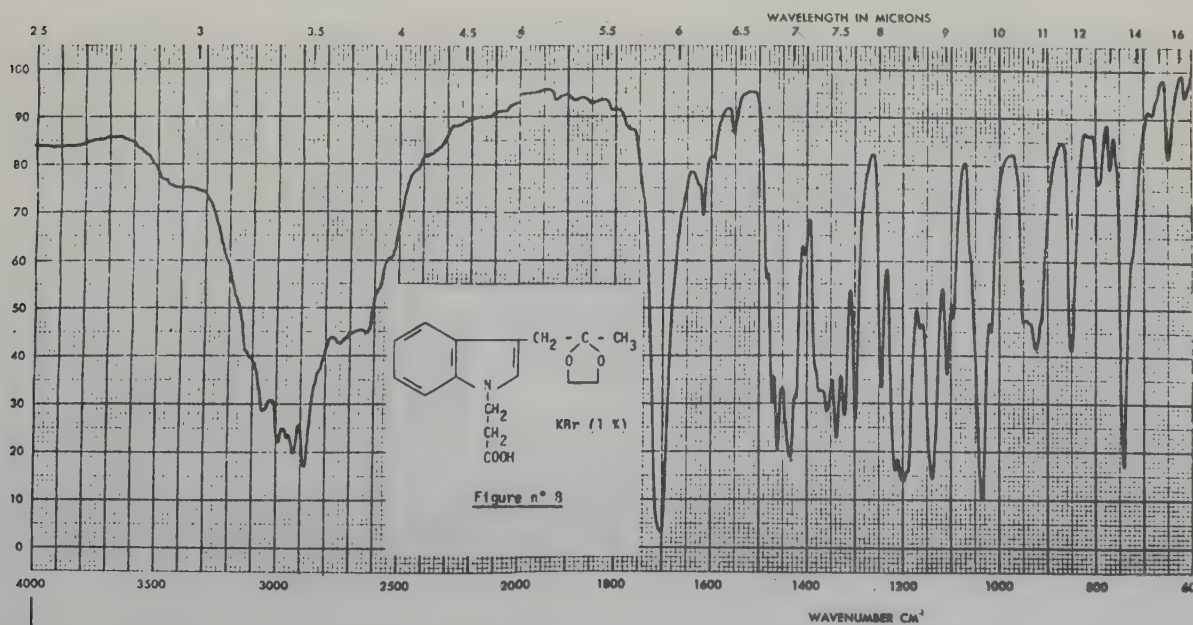
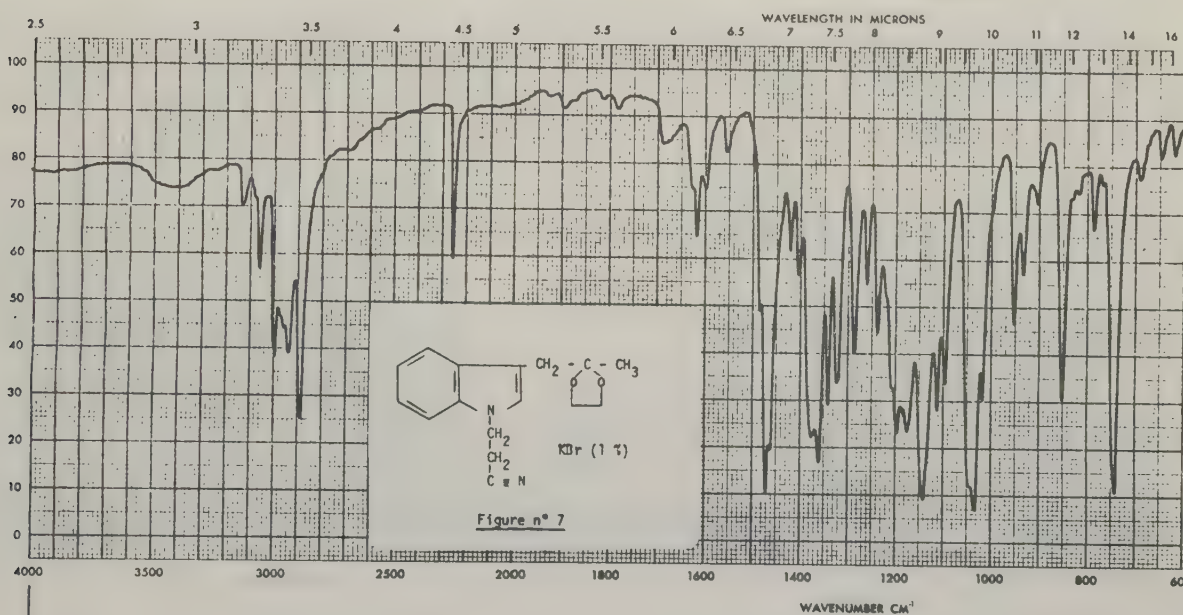
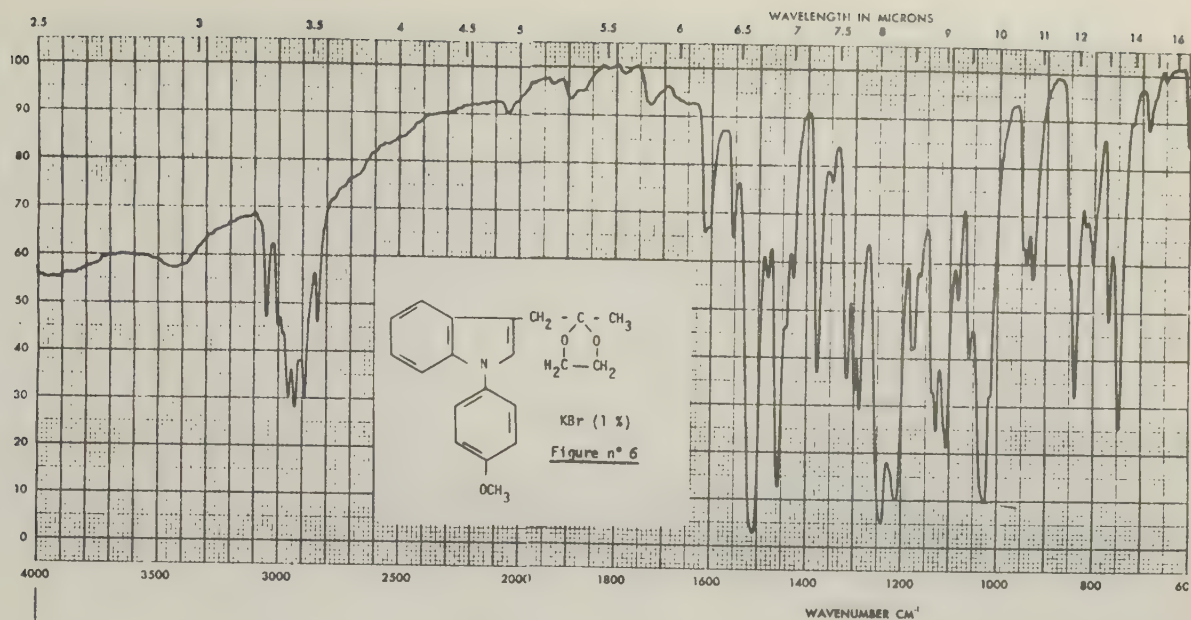
L'étude infra-rouge des différents produits isolés lors des synthèses nous a permis de confirmer leur structure.

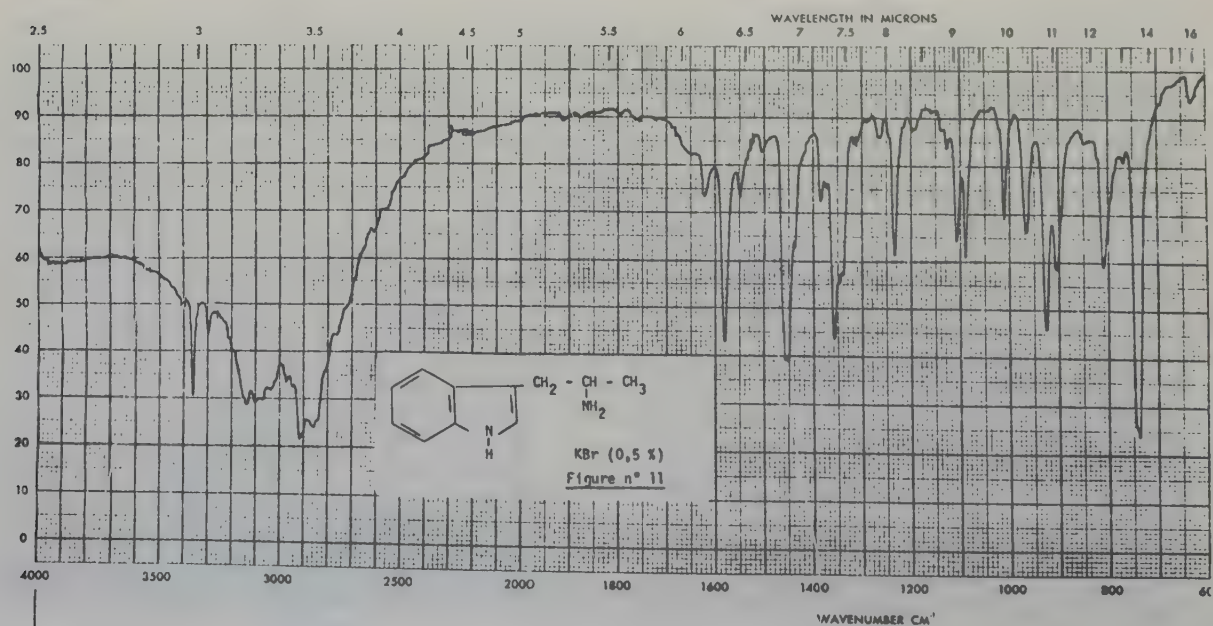
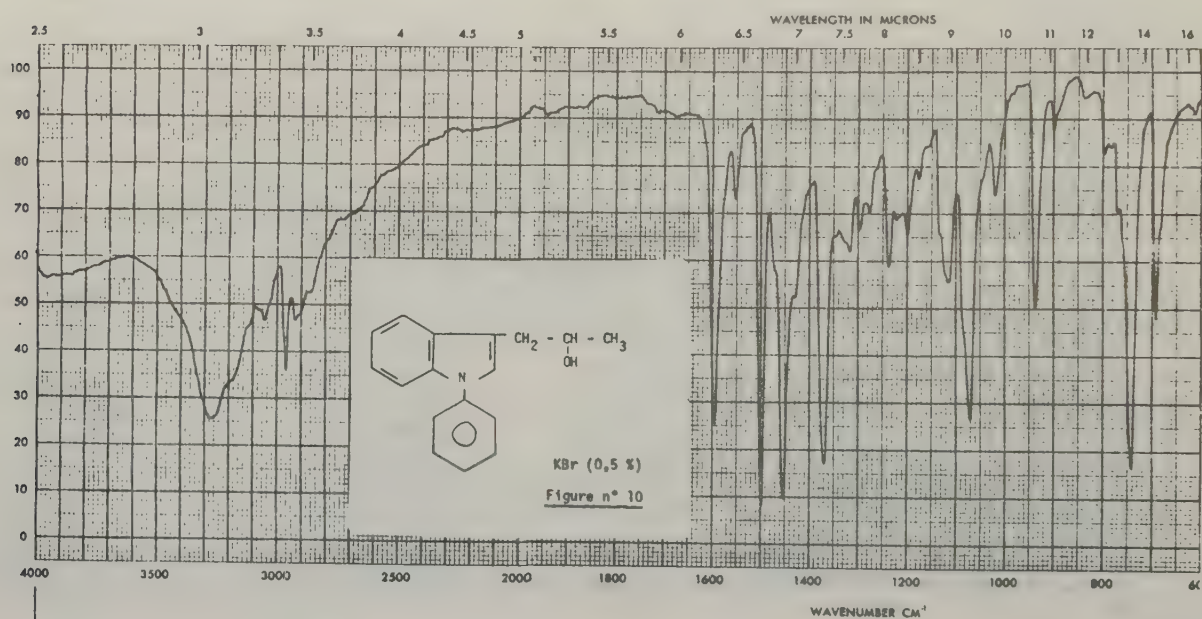
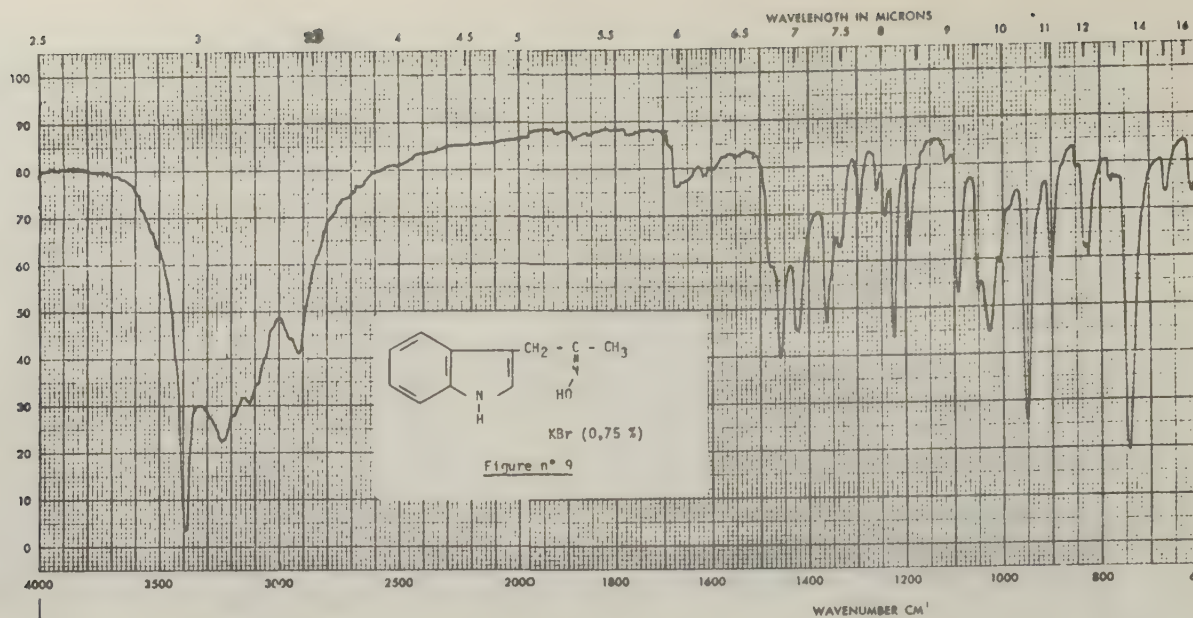
Malgré la complexité des spectres, la présence de certaines bandes permet de conclure à l'existence d'un dérivé indolique puis de déterminer la nature du substituant sur l'azote indolique. Le pic à 810 cm^{-1} apparait comme spécifique de la substitution en position 3. Les données fournies ci-dessus permettent de distinguer l'enchaînement (oxo, hydroxy, hydroxyimino ou amino-2 propyl)-3 d'autres chaînes de structure très voisine.

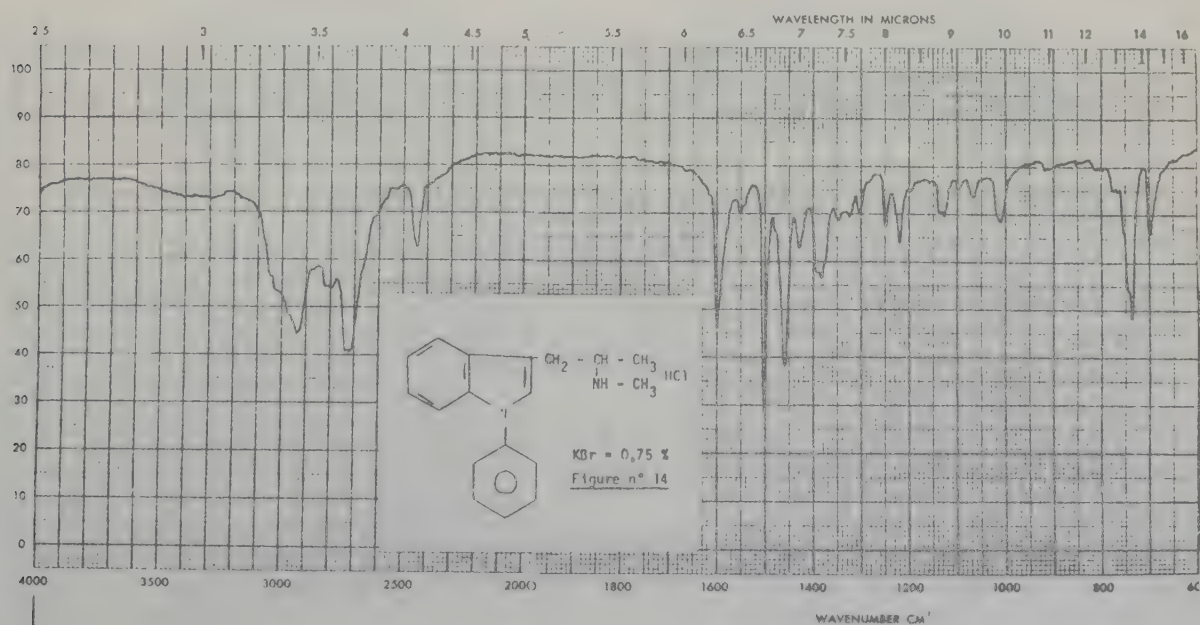
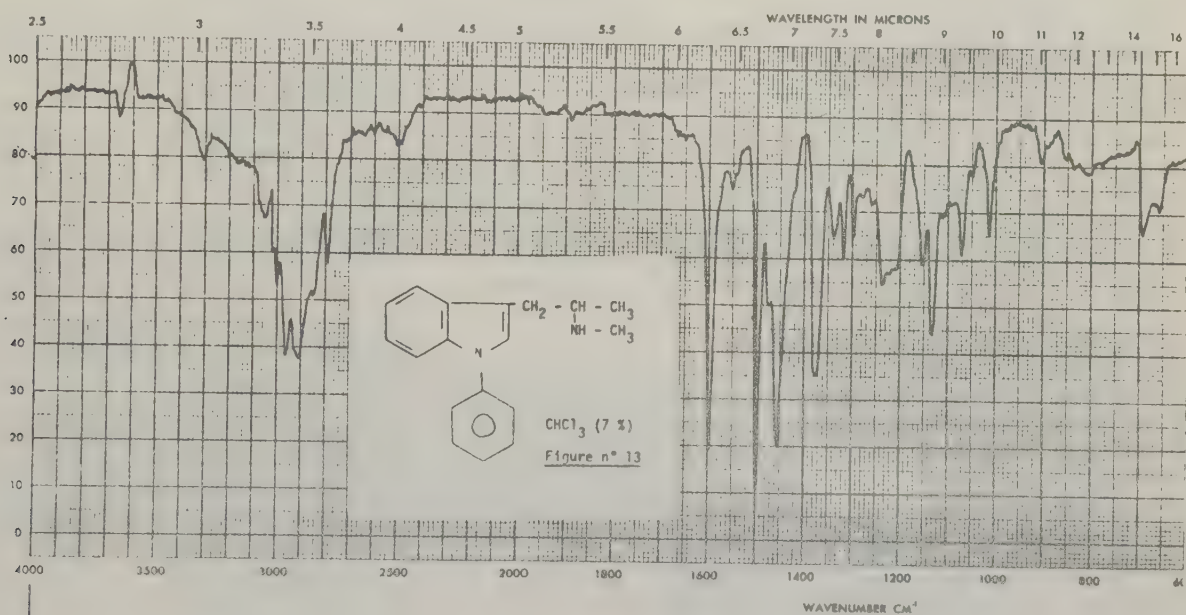
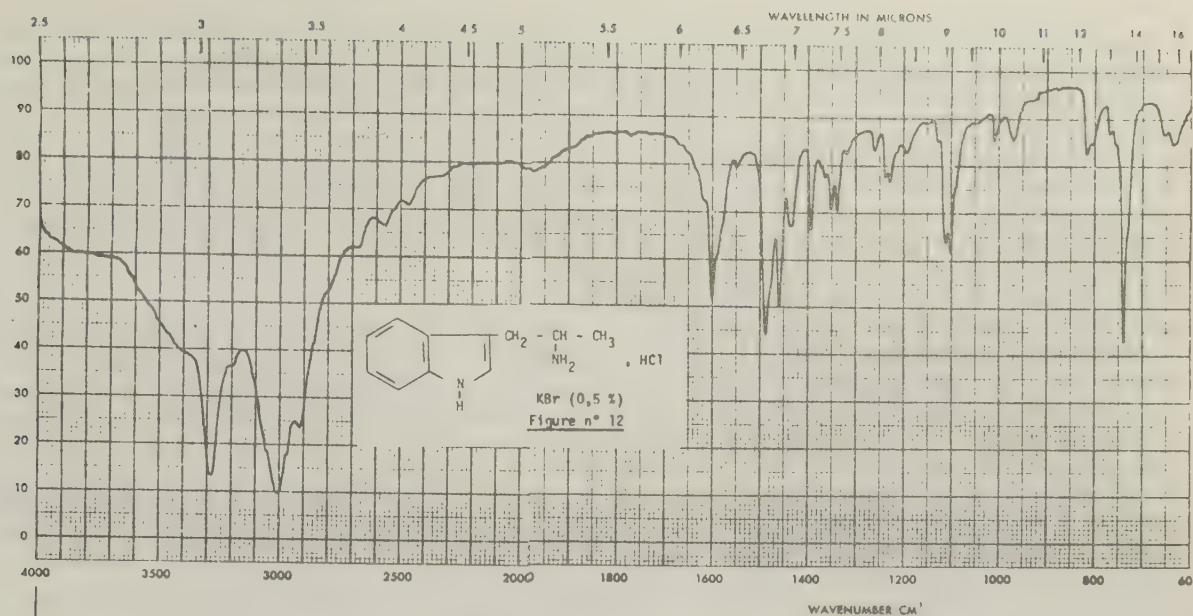
SPECTRES INFRA-ROUGES

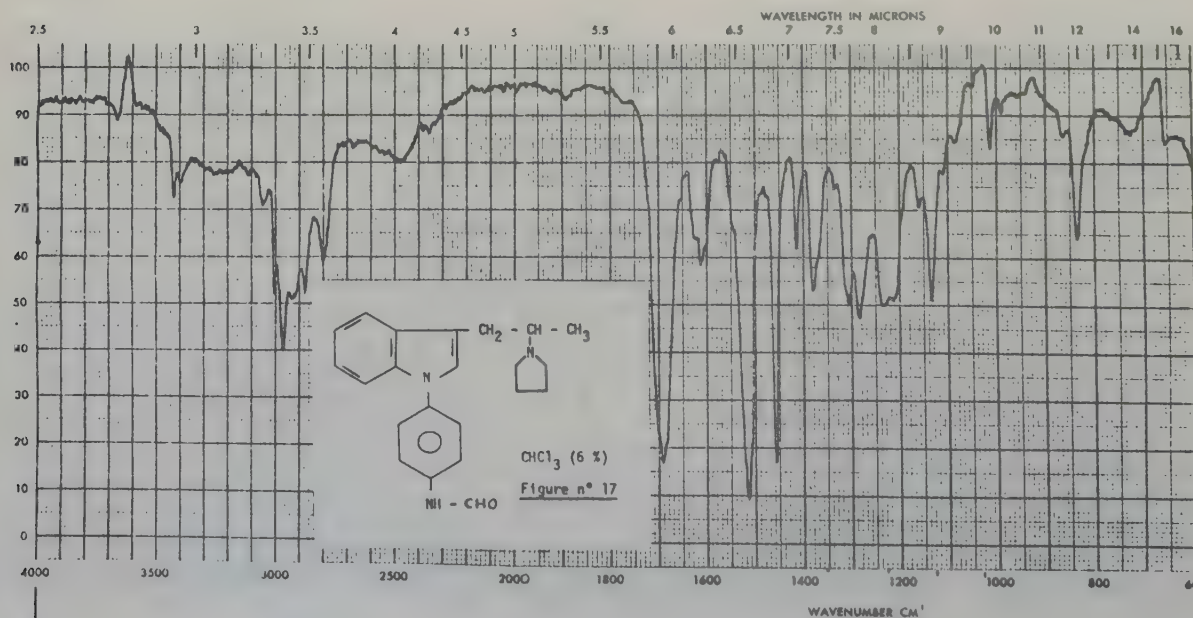
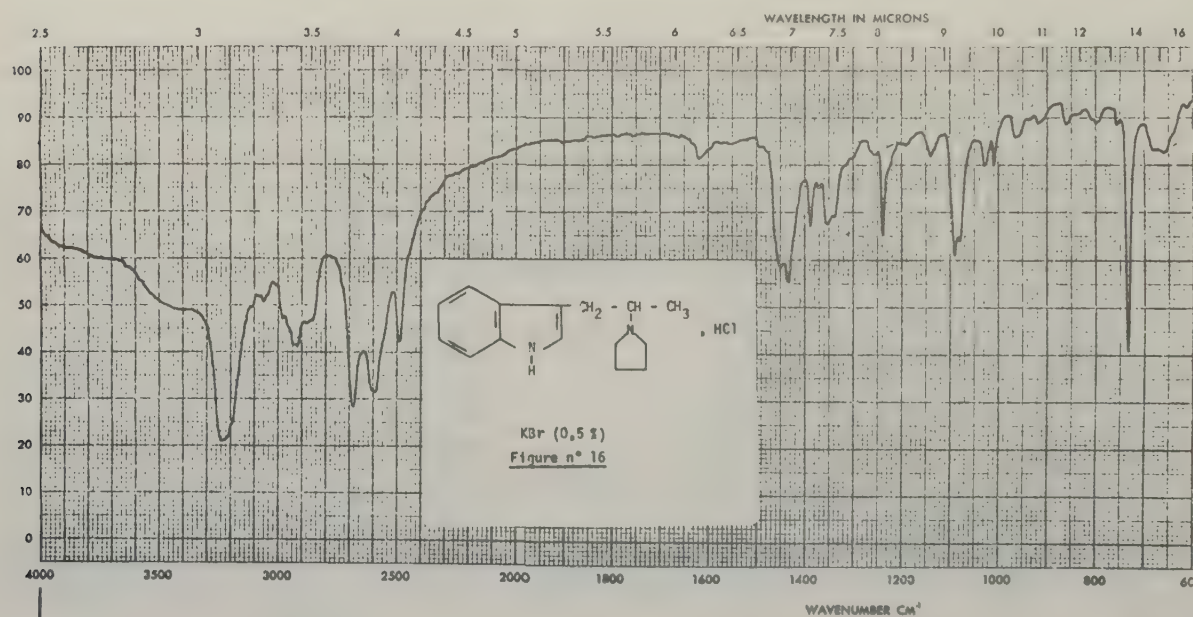
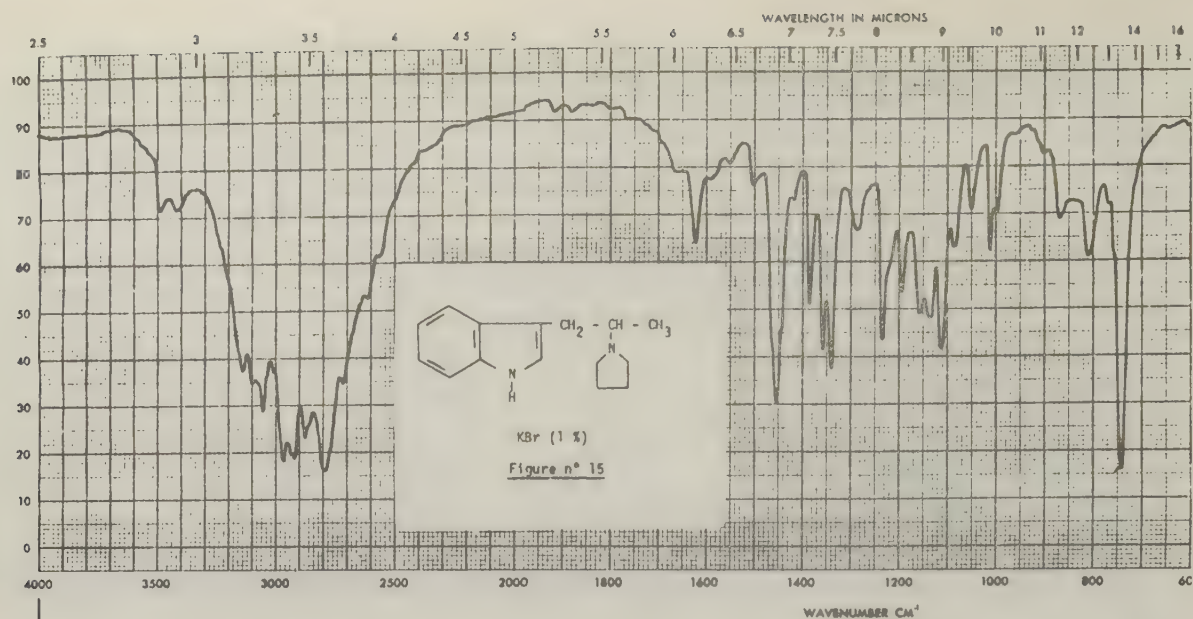


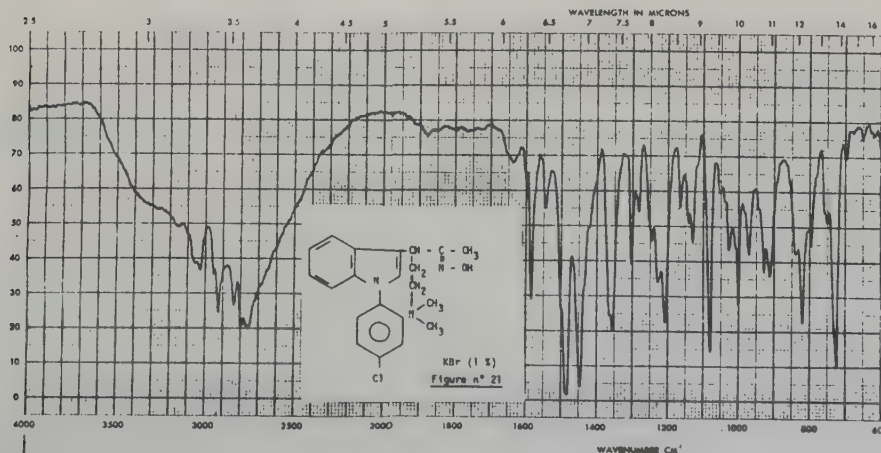
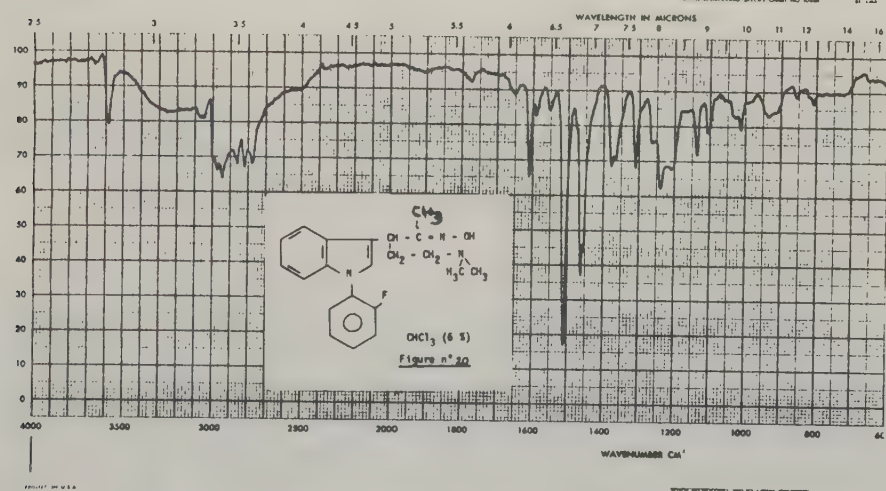
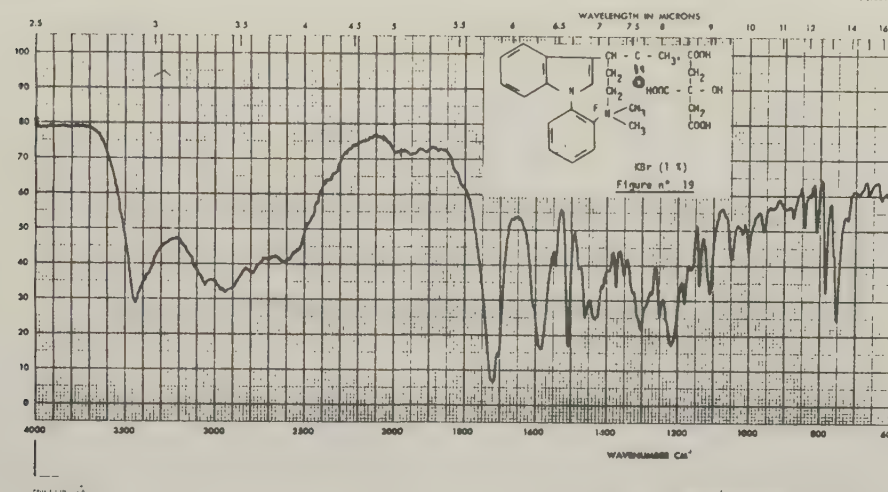
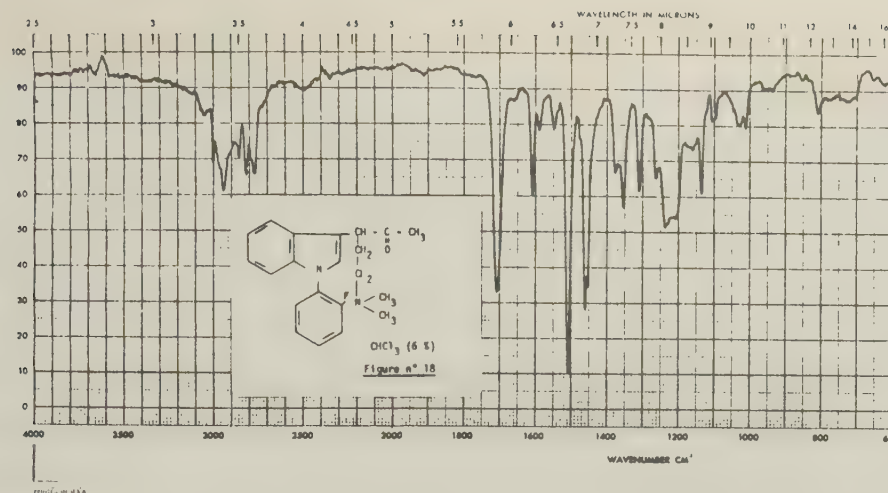






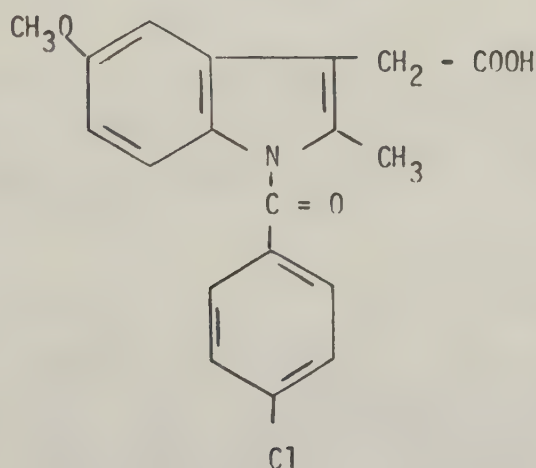




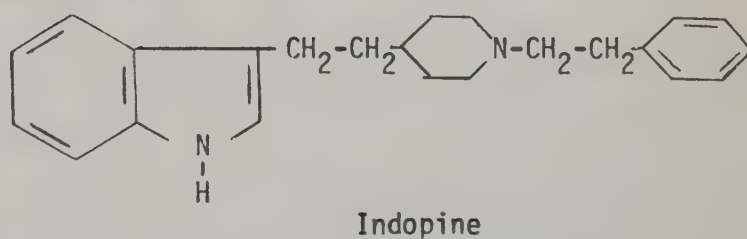
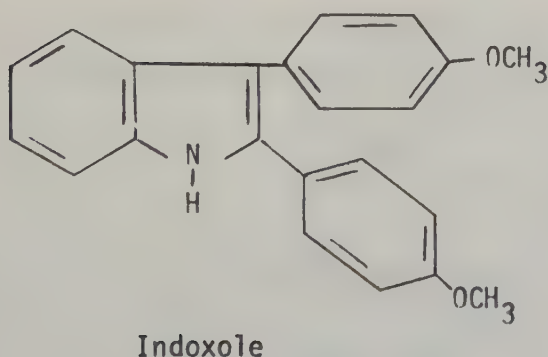


ETUDE PHARMACOLOGIQUE

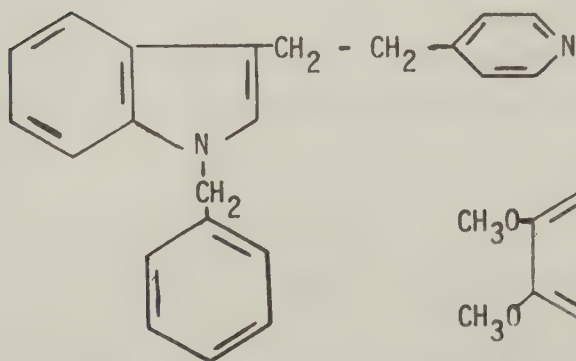
La découverte de l'activité antiinflammatoire de l'Indométhacine en 1963 par SHEN (125) a suscité tout un ensemble de recherches tant chimiques que pharmacologiques. La grande réactivité du noyau indolique explique l'intérêt des chimistes pour cet hétérocycle. Les travaux pharmacologiques mettent en évidence la multiplicité d'actions propres aux structures indoliques.



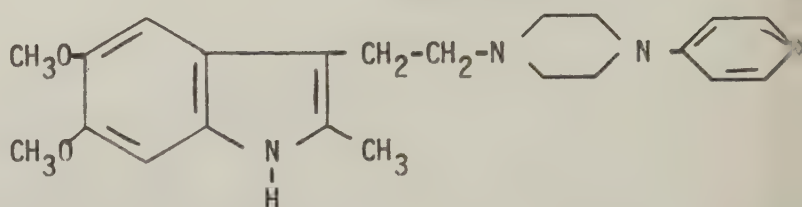
On relève en effet des structures indoliques à activité antiinflammatoire comme l'Indoxole et l'Indopine (126).



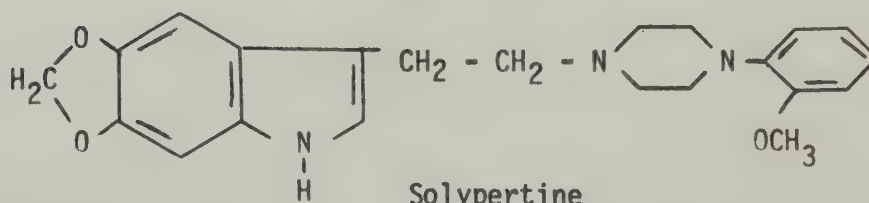
Parmi les produits à activité psychotrope employés en psychiatrie, on peut signaler le Pyrbenzindole (127), l'Oxypertine et son dérivé la Solypertine (128).



Pyrbenzindole

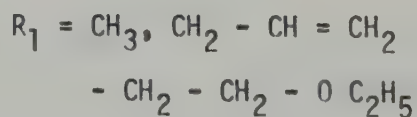
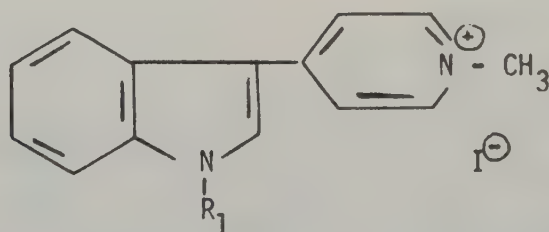


Oxypertine

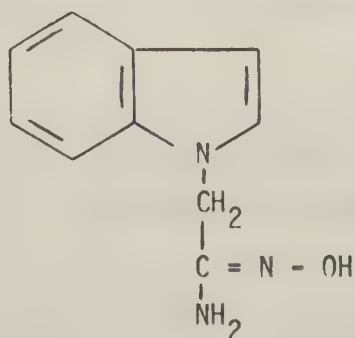


Solypertine

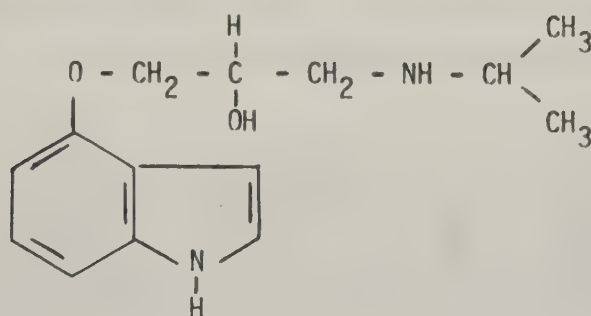
Une activité hypoglycémiant a été trouvée par FANSHAW, BAUER et SAFIR sur des sels d'(indolyl-3)-4 pyridinium (129).



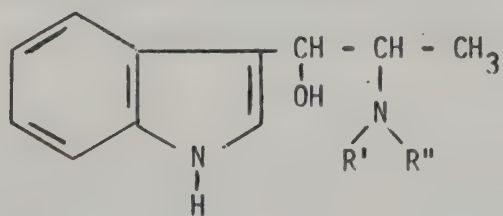
L'indolyl-1 acétamidoxime possède une puissante activité anti-hypertensive (130).



L'(indolyl-4 oxy)-1 isopropylamino-3 propanol-2, récemment introduit en thérapeutique sous la dénomination de Viskén*, apparaît comme un puissant inhibiteur β -adrénergique.

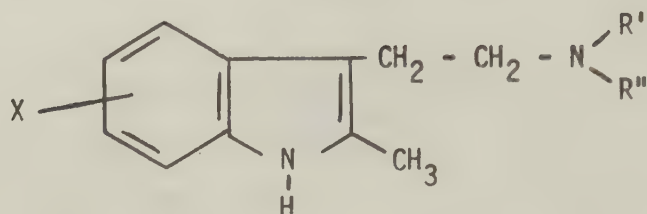


LIBERMAN indique une activité antisérotonine pour des produits analogues à ceux que nous avons étudiés (131).



$R', R'' = H, \text{ alcoyle}$

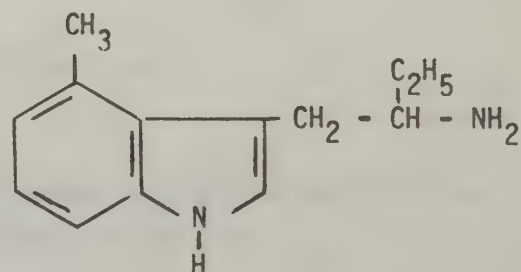
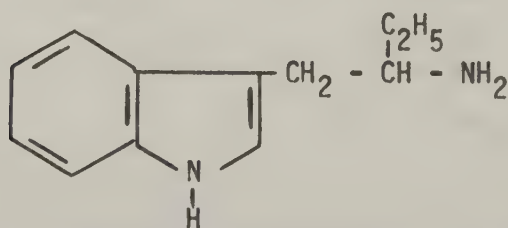
Divers dérivés de la tryptamine étudiés par CHAPMAN et Coll. (132) révèlent la même activité.



$R', R'' = H, \text{ alcoyle}$

$X = H, F, Cl, Br, CH_3$

L'étryptamine (Monase) et le MP 809 ont été reconnus comme des agents antidépresseurs moyennement sélectifs (33, 133).



Nous avons déjà signalé dans l'introduction que des dérivés de l' α -méthyl tryptamine possèdent des propriétés stimulantes centrales (3) et anorexigènes (4). Par ailleurs LESSIN, LONG et PARKES ont testé l'activité de ces amines vis-à-vis de la sérotonine (7).

L'étude pharmacologique des produits synthétisés a porté sur leur activité analgésique et sur leur action sur le système nerveux central.

Après avoir indiqué les modes opératoires utilisés dans les différents tests, nous exposerons brièvement les résultats obtenus. Pour plus de commodité, ceux-ci ont été groupés dans des tableaux en adoptant comme base la classification chimique. Ces chiffres correspondent à des DE 50 intra-péritonéales. Dans certains cas, la DE 50 per os a été portée en dessous.

I - PROTOCOLES OPERATOIRES

P R O T O C O L E 1

Méthode générale d'étude pour la mise en évidence de l'activité analgésique

Chez la souris, on provoque une douleur viscérale par injection intrapéritonéale d'une solution diluée d'acide acétique (test de KOSTER et ANDERSON).

Les animaux, mis à jeun la veille de l'expérience et répartis au hasard en lots de 5, sont traités par les produits à l'essai, trente minutes avant l'injection de l'agent irritant. Le traitement a toujours eu lieu par voie orale.

Après injection de la solution d'acide acétique, les animaux présentent des syndromes douloureux (étirements abdominaux avec extension des pattes postérieures) qui sont comptés pour chaque lot pendant deux périodes de 5 minutes : de la 5e à la 10e minute et de la 15e à la 20e minute après injection de l'acide.

Les produits sont expérimentés à dose croissante et on détermine, par rapport à un lot de souris témoins, la dose efficace 50 (DE₅₀) qui diminue de moitié le nombre de syndromes douloureux, et ceci pour chaque produit.

Cette DE₅₀ est exprimée en mg/kg.

P R O T O C O L E 2

Méthodes générales d'études pour la mise en évidence de
l'action d'un composé sur le Système Nerveux Central

On résume brièvement les épreuves auxquelles sont soumis des lots de 6 à 10 animaux par dose expérimentée et un lot de témoins qui permet de faire des comparaisons chiffrées.

1°) Actographie spontanée

Les animaux sont placés dans des cages individuelles traversées par deux rayons qui viennent frapper deux cellules photo-électriques. Au cours de leurs déplacements, les animaux (souris) interceptent les rayons et entraînent un enregistrement sur des compteurs à impulsions. Les variations de la motilité des traits s'expriment en p. 100 par rapport aux témoins. La Dose Efficace 50 p. 100 est déterminée et correspond à une diminution de moitié de l'activité en cas d'inhibition, au double en cas d'augmentation.

2°) Epreuve de la Traction

Consiste à observer si les animaux (souris) sont capables d'exécuter un rétablissement sur une tringle horizontale saisie par les pattes de devant. Cette épreuve met en évidence un effet sédatif ou relaxant sur le muscle strié.

3°) Epreuve de la tige tournante

Des animaux normaux, placés sur une tige horizontale animée d'un mou-

vement de rotation, ne tombent pas. Cette épreuve met en évidence les facultés d'équilibration de l'animal normal qui disparaissent, ou sont diminués, chez les sujets rendus ataraxiques.

4°) Epreuve de l'exploration (planche à trous)

On enregistre le nombre de trous explorés par un animal (souris) libre de ses mouvements et placé sur la planche pour la première fois. Cette épreuve met en évidence la curiosité, ou plus probablement un certain état d'anxiété de l'animal placé dans un environnement inconnu de lui auparavant.

5°) Electrochoc supra-maximal

Il semble inutile d'entrer dans le détail de cette méthode qui est réalisée avec des constantes de courant électrique bien déterminées et qui permet de mettre en évidence une activité anti-convulsivante.

6°) Action antagoniste vis-à-vis de la benzoquinazoline (RO₄ - 1284)

Cette substance induit un état cataleptique : immobilité, acceptation de positions anormales, qui peut être antagonisé par des substances anti-cataleptiques à activité antidépressive possible.

Les résultats sont groupés sous la forme d'un tableau sur lequel sont indiquées les doses efficaces 50 p. 100.

II - EXPOSE DES RESULTATS

L'introduction d'une fonction oxime ne fournit pas de dérivés intéressants. Notons cependant que le substituant diméthylaminoéthyl se révèle particulièrement actif dans le test de l'analgésie (3 mg/kg I.P.)

Parmi les alcools (tableau II), le (méthoxy-4 phényl)-1 (hydroxy-2 propyl)-3 indole a été le produit le plus actif de tous les corps étudiés dans le test de l'exploration (DE50 : 1 mg/kg). On retrouve ici aussi une élévation de l'activité dès qu'on introduit la chaîne diméthylaminoéthyle, surtout pour l'analgésie (0,75 mg/kg).

Parmi les nombreuses amines que nous avons synthétisées, certaines ont présenté des activités analgésiques et sédatives particulièrement nettes. C'est ce qui nous a incités à en développer l'étude chimique afin de pouvoir esquisser une relation structure-activité. D'une manière très générale, l'activité croît des amines primaires aux tertiaires en passant par les secondaires. Dans le groupe des amines tertiaires, l'activité apparaît optimale avec les substituants diméthylamino- et pyrrolidinyl- (Tableau III, D).

Nous avons réuni dans les tableaux III B et III C les résultats pour ces deux séries d'amines en fonction du substituant sur l'azote indolique. L'introduction d'un benzyle n'apparaît pas favorable ; par contre les dérivés phénylés se sont révélés beaucoup plus actifs et notamment les dérivés 113a et 126a (fluorés en 4).

La substitution du carbone 1 de l'(oxo-2 propyl)-3 par des chaînes dialcoylaminoalcoylse traduit surtout par une amélioration de l'acti-

tivité analgésique des cétones et des oximes. Cependant la double substitution (N et C₁) par des chaînes dialcoylamino-alcoyles est défavorable et entraîne une nette élévation de la toxicité des produits.

Enfin il apparaît dans le tableau VI que la substitution de l'azote indolique par un radical diméthylaminoéthyl conduit à des corps à activité analgésique et sédative quelle que soit la fonction présente sur le carbone 2 de la chaîne. On note en effet que la cétone (46a) est déjà active (notamment dans le test de l'analgésie).

Les amines tertiaires et notamment les amines tertiaires halogénées possèdent une action hypnogène remarquable (potentialisation du sommeil barbiturique). Les oximes et les alcools sont par contre dépourvus de toute propriété hypnogène.

TABLEAU I - OXIMES SUBSTITUEES SUR L'AZOTE

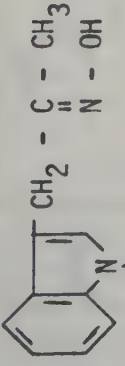
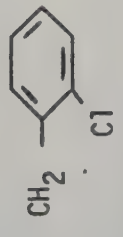
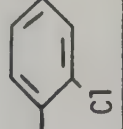
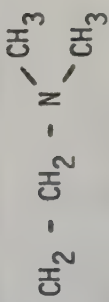
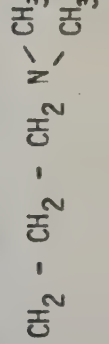
		Analgésie	Actographie spontanée	Traction	Tige tournante	Exploration	Electro-choc	Antibenzo-quinazoline
N.C.	C.B.							
53	5440	 > 100						
54	5963	 > 100	50		> 100	> 100	> 100	> 100
55	5930	 100	> 100	> 100	50	> 100		> 100
59	5857	 > 100	> 100	> 100	25	> 100	100	100
60	5989	 > 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
62	5770	 25	50	> 100	25	75	> 100	> 100
65	5354	 3	50		25	10	> 50	25
67	5371	 100						

TABLEAU II - ALCOOLS SUBSTITUES SUR L'AZOTE

 <chem>CC(O)Cc1nc2ccccc2n1R1</chem>		N.C. C.B.		R ₁	Analgésie	Actographie spontanée	Traction	Tige tournante	Exploration	Electrochoc	Antibenzoquinazoline
69	5606	H		12,5 I.P. 25 P.O	50	25	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
71a	5931	 <chem>Clc1ccc(Cc2ccccc2)cc1</chem>		25 50	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
73	5943	 <chem>Cc1ccccc1</chem>		50 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
76	5985	 <chem>Clc1ccccc1C</chem>		100	25	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
77	5858	 <chem>Clc1ccc(Cc2ccccc2)cc1</chem>		> 100							
78	5992	 <chem>COc1ccc(Cc2ccccc2)cc1</chem>		25	75	> 100	> 100	1	> 100	> 100	> 100
79	5941	 <chem>O=[N+]([O-])c1cccc(Cc2ccccc2)c1</chem>		50 100	100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
80	5852	 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc(Cc2ccccc2)cc1</chem>		> 50	40	> 100	75	> 100	> 100	> 100	> 100

TABLEAU II (Suite)

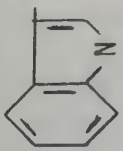
 $\text{CH}_2 - \underset{\text{OH}}{\text{CH}} - \text{CH}_3$		R ₁							
N.C.	C.B.	R ₁							
82	5854								
83a	5607	$\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$							
84a	5938	$\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$							
		Analgésie	Actographie spontanée	Traction	Tige tournante	Exploration	Electrochoc	Antihenzoquinazoline	
		25 50	25	> 100	50	> 100	> 100		
		0,75	5	50	25	> 100	> 100	50	
		7,5	40	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	

TABLEAU III - AMINES

A) AMINES PRIMAIRES

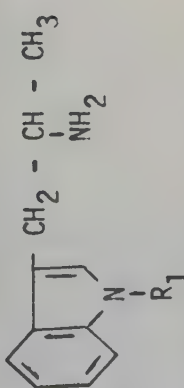
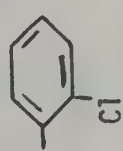
									
N.C.	C.B.	R ₁							
89	6100								
88a	5964								
		25	Analgésie	Actographie spontanée	Traction	Tige tournante	Exploration	Electrochoc	Antibenzo-quinazoline
				10	> 100		100	50	> 100
				15 > 100	> 100 > 100	50 > 100	100 > 100	> 100 > 100	> 100

TABLEAU III - B) AMINES SECONDAIRES

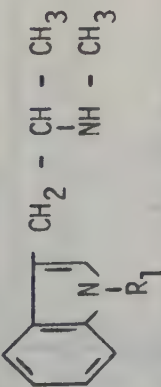
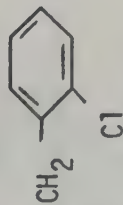
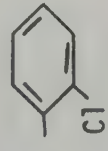
N.C.	C.B.		Analgésie	Actographie spontanée	Traction	Tige tournante	Exploration	Electro-choc	Antibenzo-quinazoline
92a	5425	- CH ₃	25	25	> 100	25	100		50
93a	5929		3,6 25	20	50	25	25	75	> 20
95a	5479		6,25 12,5	2,5 25	25 100	25 12,5	2,5 6,25	40	100
96a	6050		6,25 12,5	12,5	50	50	40	50	> 100
97a	5863		6,25	2	6,25	6,25	4	40	> 25
98a	6051		50	5	50	50	20	100	100
99a	5859		6,25 12,5	5	40	25	15 75	75 100	> 50
100a	5772		25 50	25	100	25	50	50	100

TABLEAU III - C) AMINES TERTIAIRES

1) Dérivés du (diméthylamino-2 propyl)-3 indole

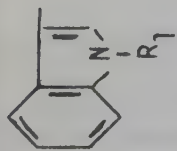
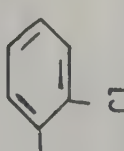
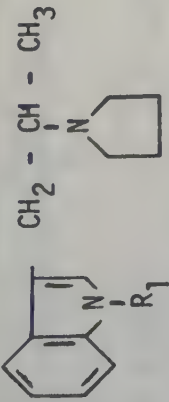
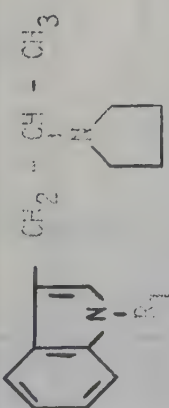
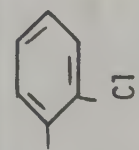
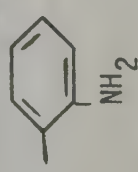
 $\text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_3$ $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ R_1	R ₁		Analgésie	Actographie spontanée	Traction	Tige tournante	Exploration	Electrochoc	Antibenzoquinazoline
105			12,5	5 25	25 50	25 25	6 12,5	30	> 100
113a	5864		3,1	2	6,25	1,25	5 12,5	25 75	> 25
114a	5987		12,5	6 6,25	50 >100	50 100	50 100	50	> 100
115a	5860		25	5	50	12,5	20	15	> 50
116a	5773		12,5	1,25 40	25 100	20 25	40 100	25 30	> 100
108a	5708			40	25	25	40	50	> 100

TABLEAU III - C) AMINES TERTIAIRES

2) Dérivés du (pyrrolidinyl-2 propyl)-3 indole

		R ₁		Analgésie	Actographie spontanée	Traction	Tige tournante	Exploration	Electro-choc	Antibenzo-quinazoline
N.C.	C.B.									
118	5349	H		12,5	> 50	50	25	25	> 50	
119a	5428	- CH ₃			12,5	> 50	12,5	> 50		> 50
120a	5706			6,25 12,5	12,5	50	25	25	50	> 50
121a	5962			25 50	20	50	25	35	> 100	> 100
122a	5781			25	12,5	25	25	25	30	> 100
123a	5966				1,25	25	25	50	50	

(suite)

		Analgésie	Actographie spontanée	Traction	Tige tournante	Exploration	Electro-choc	Antibenzo-quinazoline
C.E.	R1							
124a	5480		3 6	2,5 12,5	25 >50	12,5 12,5	3 12,5	>50
126a	5862		3	0,4	6,25	2,5	2 6,25	70 >100
127a	5984		6,25	0,25 10	25	25	20	>100
128a	5861		25				25	40
129a	5775		25	1	7,5	25	5	20
	5988		12,5	5	50	25	10	>100

D) Variation d'activité en fonction de l'amine portée par la chaîne latérale

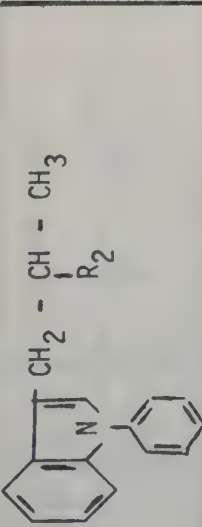
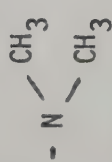
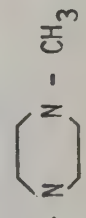
														
N.C.	C.B.	R2	Analgésie	Actographie spontanée	Traction	Tige tournante	Exploration	Electrochoc	Antibenzo-quinazoline					
95a	5479	NH - CH3	6,25	2,5 25	< 25 50	< 25 12,5	2,5 6,25	40	> 100					
112a	5483		12,5	5 25	25 > 50	25 25	6 12,5	30	> 100					
124a	5480		3 6	2,5 12,5	25 > 50	12,5 12,5	3 12,5	50	> 50					
135a	5478		12,5	< 12,5	50	25	5		> 50					
140a	5481		12,5	< 2,5	100	25	30							
	5515		12,5	20	50	20	10 40		> 50					

TABLEAU IV - OXIMES SUBSTITUEES SUR L'AZOTE ET LE CARBONE 1

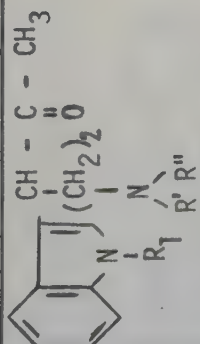
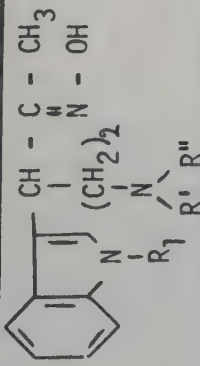
		R ₁ , R', R''							
N.C.	C.B.								
156a	5445	$R_1 = \text{CH}_3$ $R', R'' = \text{CH}_3$							
159a	5373	$R_1 = \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$ $R', R'' = \text{C}_2\text{H}_5$							
160a	5677	$R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ $R', R'' = \text{CH}_3$							
161a	5679	$R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ $R', R'' = \text{C}_2\text{H}_5$							
		Analgésie	Actographie spontanée	Traction	Tige tournante	Exploration	Electro-choc	Antibenzo-quinazoline	
		12,5 25							
		25	50	> 100	50	100	> 100	25	
		1,5 3	50	> 100	25	100	75	> 100	
		1,5 3	25	50	12,5	50	> 50	> 50	

TABLEAU V - Suite

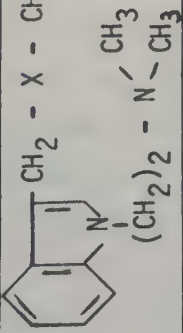
OXIMES SUBSTITUEES SUR L'AZOTE ET LE CARBONE 1

				N.C.	C.B.	R ₁ , R', R''	Analgésie	Actographie spontanée	Traction	Tige tournante	Exploration	Electro-choc	Antibenzo-quinazoline
175	5982		 R ₁ = R', R'' = CH ₃	25									
ALCOOL SUBSTITUE SUR L'AZOTE ET LE CARBONE 1													
180a	5942			25	12,5	> 25	> 25	> 25	> 25	> 25	> 25	> 25	

TABLEAU V - OXIMES SUBSTITUEES SUR L'AZOTE ET LE CARBONE 1

		R ₁ , R', R''							
N.C.	C.B.								
169	5763	 R ₁ =  R', R'' = CH ₃	3,125	100	25	> 100	> 100	> 100	100
170	5764	 R ₁ =  R', R'' = C ₂ H ₅	3 à 6				> 25	> 25	
172	5983	 R ₁ =  R', R'' = CH ₃	25	25	> 100	50	> 100	> 100	> 100
174	6047	 R ₁ =  R', R'' = CH ₃	25 50	12,5	> 100	> 100	75	> 100	> 100

TABEAU VI - DERIVES DU (DIMETHYLAMINO-2 ETHYL)-1 (OXO-2 PROPYL)-3 INDOLE

								
N.C.	C.B.	X						
46a	5353	C = O cétone						
65a	5354	C = N - OH oxime						
83a	5607	CH - OH alcool						
154a	5472	$\text{C} = \text{N} - \text{O} - \text{C} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array} - \text{CH}_3$ acétate d'oxime						
155a	5473	$\text{C} = \text{N} - \text{O} - \text{C} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array} - \text{C}_2\text{H}_5$ propionate d'oxime						
		Analgésie	Actographie spontanée	Traction	Tige tournante	Exploration	Electro-choc	Antibenzo-quinazoline
		1,5	100	25	25	5	25	25
		3	50	25	25	10	> 50	25
		0,75	5	50	25	> 100	> 100	50
		0,75 1,5	40	25	25	5		> 100
		0,75 1,5	100	25	25	10		25

III - CONCLUSION

Le rapide exposé de l'activité pharmacologique des produits indoliques synthétisés permet déjà de voir l'intérêt des divers substituants sur l'azote hétérocyclique, le carbone 1 et le carbone 2 de la chaîne (oxo-2 propyl)-3. Mais seule une étude détaillée des dérivés de l'(oxo-2 propyl)-3 indole diversement substitués en 2, 4, 5, 6 et 7 permettrait d'envisager un examen approfondi des relations structure-activité.

CONCLUSIONS

Le but de notre travail était de synthétiser des dérivés de 1'(oxo-2 propyl)-3 indole pouvant avoir une activité thérapeutique.

Nous avons notamment préparé des oximes, des alcools et des amines diversement substitués sur l'azote indolique et le carbone 1 de la chaîne.

- L'étude spectrophotométrique nous a permis de vérifier la pureté des produits synthétisés et de préciser dans certains cas la structure conformationnelle.

- Le screening pharmacodynamique qui a été réalisé sur ces dérivés indoliques a permis de mettre en évidence d'intéressantes propriétés analgésiques, sédatives et hypnogènes.

Ce travail n'est qu'une très faible partie des recherches réalisées dans de nombreux laboratoires tant français qu'étrangers pour tenter de relier la structure des dérivés indoliques à leur activité pharmacologique. Depuis l'hypothèse énoncée notamment par Szent GYORGYI, dans son livre "Introduction à la Biologie submoléculaire" (134), d'une action submoléculaire pour les médicaments, de nombreux auteurs ont essayé de relier l'activité psychotrope des molécules à certaines de leurs propriétés électroniques. KARREMAN, ISENBERG et Szent GYORGYI (135) ont souligné la remarquable facilité des composés indoliques à agir comme donneurs d'électrons dans la formation de complexes de transfert de charge avec des donneurs variés tels que la flavine mononucléotide. Cependant les travaux de MILLIE, MALRIEU et coll. mettent en évidence que les composés indoliques ne sont pas des donneurs d'électrons puissants car ils possè-

dent un potentiel d'ionisation assez élevé. On observe là une différence profonde avec les composés comme les phénothiazines. Le fait que le lysergate de méthyle possède des propriétés électroniques comparables aux méthoxy-4 et méthoxy-5 indoles semble indiquer l'impossibilité momentanée d'établir une relation stricte entre la nature électronique et l'activité biologique d'une molécule.

BIBLIOGRAPHIE

I - ETUDE CHIMIQUE

- (1) "Drugs affecting the Central Nervous System" : Medicinal Research Series, vol. 2, edited by Alfred BURGER, (1968).
- (2) "Molecular Modification in Drug Design" : Advances in Chemistry, Series 45, (1964).
- (3) D. S. MORRIS, D. J. TIVEY, T. G. GOODBURN, Brit. Pat. 974.895, 11 novembre 1964, Chem. Abstr., 1965, 62, 4009 d.
- (4) Brit. Pat. 990.092 ; Roche Prods Ltd.
- (5) J. B. BROWN, H. B. HENBEST, E. R. H. JONES, J. Chem. Soc., 1952, 3, 172.
- (6) W. R. N. WILLIAMSON, J. chem. Soc., 1962, 2834.
- (7) A. W. LESSIN, R. F. LONG, M. W. PARKES, Brit. J. Pharmacol., 1965, 24, 49, 68.
- (8) B. HEATH-BROWN, P. G. PHILPOTT, J. chem. Soc., 1965, 4859.
- (9) A. PICCINNI, Gazz. Chim. Ital., 1899; 29, 363.
- (10) R. W. JACKSON, R. H. MANSKE, Can. J. Res., 1935, B 13, 170.
- (11) J. NOVAK, J. RATUSKY, V. SNEBERK, F. SORM, Coll. czech. chem. Comms., 1957, 22, 1836.
- (12) G. M. BADGER, B. J. CHRISTIE, H. J. RODDA, J. M. PRIKE, J. chem. Soc., 1958, 1179.

- (13) ELLINGER, Ber., 1906, 39, 2515.
- (14) BOYD, ROBSON, Biochem. J., 1935, 29, 555.
- (15) TYSON, SHAW, J. and chem. Soc., 1952, 74, 2273.
- (16) Brevet anglais (Dow chemical Company) 618.638, (24 février 1949).
- (17) SNYDER, SWAMINATHAN, SIMS, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 5110.
- (18) SWAMINATHAN, RANGANATHAN, Chem. and Ind. (London), 1955, 1774.
- (19) SMITH, J. chem. Soc., 1954, 3842.
- (20) A. VILSMEIER, A. HAACK, Ber., 1927, 60 B, 119.
- (21) JAMES, SNYDER, Org. Synth., 1959, vol. 39, 30, John Wiley and Sons, Inc., New-York.
- (22) D. E. HORNING, J. M. MUCHOWSKI, Can. J. Chem., 1970, 48, 193.
- (23) L. HENRY, Comptes Rendu, 1895, 120, 1265.
- (24) E. H. P. YOUNG, J. chem. Soc. 1958, 3493.
- (25) R. V. HEINZELMAN, W. C. ANTHONY, D. A. LITTLE, J. SZMUSZKOWICZ, J. org. Chem., 1960, 25, 1548.
- (26) J. S. CRIDLAND, S. T. REID, Chem. Comm., 1969, 125.
- (27) L. BOUVEAULT, A. WAHL, Comptes Rendus, 1902, 134, 1145, 1226.
- (28) H. B. HAAS, A. G. SUSIE, R. L. REIDER, J. org. Chem., 1950, 15, 8.
- (29) H. PLIENINGER, G. WERST, Ber., 1956, 89, 2783.
- (30) C. R. GANELLIN, D. R. HOLLIMAN, H. F. RIDLEY, J. chem. Soc., 1967, 2220.
- (31) J. C. POWERS, W. P. MEYER, T. G. PARSONS, J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 5812.
- (32) D. A. SHIRLEY, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 375.

- (33) Progrès des Recherches Pharmaceutiques, 1963, Vol. 6, p. 75,
Birkhäuser Verlag Basel und Stuttgart.
- (34) B. J. HO, W. Mc ISAAC, L. WAINE TANSEY, K. E. WALKER, J. pharm.
Sci., 1969, 58, 219.
- (35) F. C. UHLE, J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 761.
- (36) J. B. HESTER, A. H. TANG, H. H. KEASLING, W. VELDKAMP, J. med.
Chem., 1968, 11, 101.
- (37) J. B. HESTER, J. org. Chem., 1967, 32, 4095.
- (38) J. PLESEK, S. HERMANEK - Sodium Hydride : its use in the labo-
ratory and in technology (Iliffe Books Ltd - London), 1968.
- (39) J. P. SCHAEFER, Org. React.,
- (40) R. A. ABRAMOVITCH, J. chem. Soc., 1955, 4593.
- (41) J. B. HESTER, J. org. Chem., 1964, 29, 1158.
- (42) T. KONEDIA, B. WITKOP, J. org. Chem., 1970, 35, 3981.
- (43) D. A. SHIRLEY, P. A. ROUSSEL, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 375.
- (44) C. R. GANELLIN, H. F. RIDLEY, J. chem. Soc., 1969, 1537.
- (45) M. R. BELL, A. W. ZALAY, R. OESTERLIN, P. SCHANE, G. O. POTTS,
J. med. Chem., 1970, 13, 4, 664.
- (46) C. D. MENITZESCU, Bull. Soc. Chim. Roumania, 1929, 11, 37 ; Chem.
Abstr., 1930, 24, 110.
- (47) A. N. GRINEV, V. N. ERMAKOVA, E. V. ROTEK, A. P. TEREENT'EV,
J. gen. Chem. U.S.S.R. (traduction anglaise), 1959, 29, 2742.
- (48) A. N. GRINEV, V. L. FLORENT'EV, V. I. SHVEDOV, A. P. TEREENT'EV,
J. gen. Chem. U.S.S.R. (traduction anglaise), 1960, 30, 2291.
- (49) A. N. GRINEV, V. I. SHVEDOV, E. K. PAMISHEVA, J. org. Chem. U.S.S.R.
(traduction anglaise), 1965, 1, 2091.

- (50) a) A. N. GRINEV, I. A. ZAITSEV, V. I. SHVEDOV, A. P. TERENT'EV, Zh. Obshch. Khim., 1958, 28, 447 ; Chem. Abstr., 1958, 52, 14585 d.
- b) S. V. LATIPOVA, M. D. MASHKOVSKII, Farmakol. Toksikol., 1967, 30, 604.
- (51) W. TREIBS, M. WAHREN, Chem. Ber., 1961, 94, 2142.
- (52) J. ELGUERO, R. JACQUIER, Bull. Soc. Chim., 1964, 1180.
- (53) A. F. POZHARSKII, B. K. MARTSOKHA, M. SIMINOVA, Zh. Obshch. Khim, 1963, 33, 3, 1105 ; Chem. Abstr., 1963, 59, 17515 e.
- (54) Synthèses organiques, vol. II, 365 ; Edit. Masson et Cie (1968).
- (55) Methoden der Organischen Chemie - Houben Weyl, 1962, 5/3, p. 233 ; J. SCHIEMAN, J. p., 1934, 2, 140, 97.
- (56) H. GILMAN, D. A. SHIRLEY, P. R. VAN ESS, J. amer. chem. Soc., 1944, 66, 625.
- (57) L. F. FIESER, M. FIESER, Reagents for Organic Synthesis, 1967, p. 157 ; P. H. GORE, G. K. HUGHES, J. chem. Soc., 1959, 1615 ; Org. React., 1962, vol. II, 243.
- (58) A. I. VOGEL, Practical organic Chemistry, 1948, p. 807.
- (59) T. NEILSON, H. C. SWOOD, A. G. WYLIE, J. chem. Soc., 1962, 371.
- (60) DEWAR, MOLE, J. chem. Soc., 1956, 2566.
- (61) Brevet belge 623.933 (1963) ; Chem. Abstr., 1964, 60, 13226.
- (62) Brevet américain, U.S. 142 678 (1964) ; Chem. Abstr., 1964, 61, 8314.
- (63) Org. Synth. Coll., 1963, vol. IV, 333 ; J. H. BURCHALTER, V. C. STEPHENS, L. A. R. HALL, J. amer. pharm. Assoc. Sci. Ed., 1950, 39, 271.

- (64) R. R. BURTNER, J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 2578.
- (65) H. R. SNYER, J. A. Mc DONALD, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 1257.
- (66) W. E. NOLAND, P. J. HARTMAN, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 3227.
- (67) J. HARLEY-MASON, Chem. and Ind. - London, 1951, 886.
- (68) J. HARLEY-MASON, J. chem. Soc., 1952, 2433.
- (69) W. REPPE, H. UFER, Brevet allemand 698.273.
- (70) J. SZMUSKKOVICZ, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 2819.
- (71) R. C. BLUME, H. G. LINDWALL, J. org. Chem., 1945, 10, 255.
- (72) A. P. TERENT'EV, A. N. KOST, V. A. SMIT, J. gen. Chem. U.S.S.R. (traduction anglaise), 1955, 25, 1905.
- (73) H. ERDTMAN, A. JONSSON, Acta chem. Scand., 1954, 8, 119.
- (74) N. ROH, W. WOLFF, Brevet allemand 641.597.
- (75) L. M. RICE, E. HERTZ, M. E. FREEED, J. med. Chem., 1964, 313.
- (76) Dutch Patent : 6.501.742 (1965), Sterling Drug Inc.
- (77) L. D. BASANAGOUDAR, S. SIDAPPA, J. chem. Soc., 1967, 2599.
- (78) BULATOVA, SUVOROV, Khim. Pharm. Zh., 1968, 2 (2), 27.

- (79) Org. Synth., coll., 1965, vol. III, p. 179.
- (80) J. MEIER, Bull. Soc. chim., 1962, 290.
- (81) J. KOLLONITSCH, O. FUCHS, V. GABOR, Nature, 1955, 175, 346.
- (82) H. C. BROWN, B. C. SUBBA RAO, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 3164 ; 1956, 78, 2582.
- (83) O. G. BACKEBERG, B. STASKUN, J. chem. Soc., 1962, 3961.
- (84) L. F. FIESER, M. FIESER, Reagents for organic Synthesis, 1967, p. 588.

- (85) H. R. SNYDER, D. S. MATTESON, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 2219.
- (86) H. R. SNYDER, L. KATZ, J. amer. chem. Soc., 1947, 69, 3140.
- (87) Methoden der organischen Chemie - Houben Weyl, 1960, 5/4, 644.
- (88) A. V. BAYER, Ber., 1905, 38, 2760 ; NOLTING, KOPP, Ber., 1935, 1905, 42, 554.
- (89) W. E. CONRAD, B. D. GESNER, L. A. LEVASSEUR, R. F. MURPHY, H. M. CONRAD, J. org. Chem., 1961, 26, 3571.
- (90) M. S. NEUMAN, R. J. HARPER, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 6350.
- (91) O. CEDER, Archiv. Kemi., 1954, 6, 354.
- (92) R. LEUTNER, Monatsh., 1935, 66, 222.
- (93) R. A. ABRAMOVITCH, D. SHAPIRO, J. chem. Soc., 1956, 4859.
- (94) B. A. WHITTLE, E. P. H. YOUNG, J. med. Chem., 1963, 6, 378.
- (95) A. N. GRINEV, V. I. SHVEDOV, E. K. PAMICHEVA, Khim. Get. Soed., 1966, 3, 395.
- (96) M. L. MOORE, Org. React., 1949, 5, 301.
- (97) E. STAPLE, E. G. WAGNER, J. org. Chem., 1949, 14, 559.
- (98) P. A. SMITH, A. J. Mc DONALD, J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 1037.
- (99) D. S. NOYCE, F. W. BACHELOR, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 4577.
- (100) W. N. E. DOERING, R. W. YOUNG, J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 631.
- (101) N. J. LEONARD, R. R. SAUERS, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 6210.
- (102) Von. G. AICHERINGER, O. BEHNER, F. HOFFMEISTER, S. SCHUTZ, Arzneim. Forsch., 1969, 19 (5a), 838.
- (103) M. M. KOCHHAR, B. B. WILLIAMS, J. H. FAN, J. pharm. Sci., 1969, 58, 1382.
- (104) G. H. HAMOR, D. M. BRESLOW, G. W. FISCH, J. pharm. Sci., 1970, 59, 1752.

- (105) Brevet américain : U.S. 3,458,524 - 19 Juillet 1969 ;
F. J. VILLANI.
- (106) J. W. CONFORTH, R. ROBINSON, J. chem. Soc., 1942, 684.

II - ETUDE SPECTROPHOTOMETRIQUE

- (107) BIGNARD, Bull. Soc. Chim., 1941, 8, 55.
- (108) A. C. HUITRIC, W. D. KUMLER, J. amer. chem. Soc., 1956, 78,
614, 1147.
- (109) R. C. COOKSON, N. S. WARIYAR, J. chem. Soc., 1956, 2302.
- (110) R. C. COOKSON, J. HUDEC, J. chem. Soc., 1962, 429.
- (111) S. F. MARSOCCI, S. MAC KENZIE, J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 4513.
- (112) S. MAC KENZIE, S. F. MARSOCCI, P. R. SANTURRI, J. org. Chem., 1963,
28, 717.
- (113) E. LEETE, F. L. MARION, Can. J. Chem., 1953, 31, 778.
- (114) R. R. RANDLE, D. H. WHIFFEN, Molecular Spectroscopy, p. 111.
The Institute of Petroleum, London 1955.
- (115) Y. KANOKA, Y. BAN, T. OISHI, O. YONEMITSU, T. TERASHIMA,
M. NAKAGAWA, Chem. pharm. Bull., Tokyo, 1960, 8, 294-301.
- (116) J. B. BROWN, H. B. HENBEST, E. R. H. JONES, J. chem. Soc., 1952,
3174.
- (117) F. MILLICH, E. I. BECKER, J. org. Chem., 1958, 23, 1096.
- (118) R. J. MESLEY, W. H. EVANS, J. Pharm. Pharmac., 1970, 22, 321.
- (119) E. M. TANNER, Spectrochim. Acta, 1957, 9, 282.
- (120) C. BRISSETTE, C. SANDORFY, Can. J. Chem., 1960, 38, 34.
- (121) B. CHENON, C. SANDORFY, Can. J. Chem., 1958, 36, 1181.

- (122) P. J. KRUEGER, H. W. THOMPSON, Proc. Roy. Soc., 1959, A 250, 22.
- (123) W. E. THOMPSON, R. J. WARREN, I. B. EISDORFER, J. E. ZAREMBO,
J. pharm. Sci., 1965, 54 (12), 1819.
- (124) R. V. HEINZELMAN, W. C. ANTHONY, D. A. LITTLE, J. SZMUSZKOVICZ,
J. org. Chem., 1960, 25, 1548.

III - ETUDE PHARMACOLOGIQUE

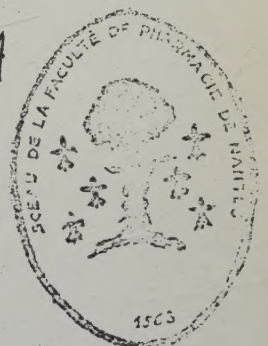
- (125) Y. SHEN, J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 488.
- (126) Subsidia Pharmaceutica - Index Nominum 1966.
- (127) A. P. GRAY, W. L. ARCHER, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 3554.
- (128) S. ARCHER, D. W. WYLIE, L. S. HARRIS, J. amer. chem. Soc., 1962,
84, 1306.
- (129) W. J. FANSHAW, V. J. BAUER, S. R. SAFIR, J. med. Chem., 1970,
13, 993.
- (130) H. E. LAPE, J. O. HOPPE, M. R. BELL, D. WOOD, W. H. SELBERIS,
A. ARNOLD, Arch. int. Pharmacodyn., 1968, 171, 2, 394.
- (131) S. S. LIBERMAN, G. P. SUHININA, M. ORLOVAL, Khim. Farm. Zh.,
1969, 3, 4, 22.
- (132) N. B. CHAPMAN, K. CLARKE, H. HUGHES, J. chem. Soc., 1965, 1424.
- (133) H. AZINA, D. ARTHURS, A. SILVER, F. J. AZINA, Amer. J. Psychiat.,
1962, 119, 573.
- (134) A. SZENT GYORGYI : "Introduction to submolecular Biology". Aca-
demic Press, New-York and London, 1960.
- (135) G. KARREMAN, I. ISENBERG, A. SZENT GYORGYI, Science, 1959, 130,
1191.
- (136) P. MILLIE, J. P. MALRIEU, J. BENAÏM, J. Y. LALLEMAND, M. JULIA,
J. med. Chem., 1968, 171, (2), 394.

Vu, le Président de Thèse,

[Signature]

Vu, le Doyen de la Faculté,

[Signature]



Vu et permis d'imprimer.
Le Recteur de l'Académie.

Nantes, le 1 MARS 1972



